

**VERGLEICH EINER NIEDRIGEN MIT EINER MITTLEREN
DOSIERUNG VON BETA-ACETYL-DIGOXIN
BEI DER BEHANDLUNG DER HERZINSUFFIZIENZ
Eine doppelblinde, randomisierte Cross-over-Studie**

HELMUT SCHÜHLEN

1985

Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand Prof. Dr. E. Buchborn

Vergleich einer niedrigen mit einer mittleren Dosierung
von Beta-Acetyl-Digoxin
bei der Behandlung der Herzinsuffizienz
Eine doppelblinde, randomisierte Cross-over-Studie

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Helmut Schühlen
aus Sindelfingen

1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter	Priv. Doz. Dr. W. Meister
Mitberichterstatter	Prof. Dr. E. Buchborn
Dekan	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung	30.5.1986

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG	3
2.	METHODEN	
2.1	Patientenauswahl	9
2.2	Protokoll und Studienaufbau	10
2.3	Datenerhebung	14
2.4	Statistik	18
3.	ERGEBNISSE	
3.1	Patientencharakteristik	19
3.2	Ausgeschiedene Patienten	20
3.3	Protokollverletzungen	22
3.4	Symptomatik	24
3.5	Klinische Befunde	25
3.6	Elektrokardiogramm in Ruhe	25
3.7	Röntgenaufnahme des Thorax	26
3.8	Labor	27
3.9	Ergometrie und Radionuklidventrikulographie	33
3.10	Langzeit-Elektrokardiogramm	35
3.11	Gesamturteil beim Einzelpatienten	38
3.12	Untersuchungen zur Phase 3	41
4.	DISKUSSION	
4.1	Methodik	53
4.2	Ergebnisse	58
4.3	Methodik und Ergebnisse der Phase 3	65
4.4	Klinische Schlußfolgerungen	67
5.	ZUSAMMENFASSUNG	69
6.	ANHANG	
5.1	Datenerhebungsbögen	72
5.2	Tabellen	80
5.3	Literaturverzeichnis	94
5.4	Lebenslauf und Danksagung	104

Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

1 EINLEITUNG

William Withering veröffentlichte 1785 einen "Bericht über den Fingerhut und seine medizinische Anwendung mit praktischen Bemerkungen über Wassersucht und andere Krankheiten", in dem er seine über zehn Jahre gesammelten Erfahrungen an 163 Patienten und zusätzlich ihm mitgeteilte Berichte von 52 Patienten darlegte. Dieser Klassiker der Therapielehre stellt ein Meisterwerk sorgfältiger Beobachtungen, wahrheitsgetreuer Aufzeichnungen und gewissenhafter Interpretation dar.

Durch diese Veröffentlichung wurde Digitalis, das bis zu jenem Zeitpunkt nur in althergebrachter Erfahrungsheilkunde verwandt wurde, als Behandlungsform der Wassersucht ("dropsy") vorgestellt; dabei betrachtete Withering Digitalis als Diuretikum.

In den folgenden Jahren blieb die Anwendung von Digitalis breitgefächert, mit vielen Nebenwirkungen behaftet, allerdings auch wenig verbreitet.

Dies änderte sich mit der Einführung von Reinglykosiden und deren intravenöser Anwendung (Fraenkel, 1906). So ist seit Anfang dieses Jahrhunderts der Stellenwert der Herzglykoside bei Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern unumstritten (MacKenzie, 1911).

- Problem der Wirksamkeit

Kontrovers blieb die Anwendung bei Sinusrhythmus. Auch invasive Meßmethoden, die bis Mitte des Jahrhunderts entwickelt wurden, ergaben bei verschiedenen Studien keinen eindeutigen Nachweis für eine Wirksamkeit (Selzer und Malmberg, 1962).

Trotzdem fanden Herzglykoside eine weite Verbreitung, sie wurden sogar prophylaktisch vor Operationen und zur Behandlung des sogenannten Altersherzen angewandt (Kassebaum et al., 1970).

Durch die Entwicklung von Diuretika wurde eine therapeutische Alternative geschaffen. Dadurch entstanden vor allem im Vergleich zur Wirksamkeit der Diuretika Zweifel am Nutzen einer Digitalistherapie. So wurden Studien veröffentlicht, die ein erfolgreiches Absetzen der Digitalismedikamentation beschrieben. Mulrow und Mitarbeiter (1984) fanden insgesamt 736 Veröffentlichungen zu diesem Thema. Daraus identifizierten sie 16 Studien, die hohen methodologischen Ansprüchen genügten. Auch bei einigen dieser Studien wurden Daten von Patienten mitverwertet, bei denen keine Indikation für diese Therapie überhaupt gegeben war. Dadurch war ein Absetzen in 48 bis 100 % erfolgreich.

Eine naheliegende und richtige Schlußfolgerung aus diesen Studien war, daß eine Therapie mit Herzglykosiden bei Patienten ohne Indikation und bei Patienten mit subtherapeutischen Serumdigoxinkonzentrationen ohne manifeste Herzinsuffizienz abgesetzt werden kann (Meister, 1984; Middeke et al., 1985).

Dagegen fanden Arnold und Mitarbeiter (1980) bei allen neun untersuchten, gesichert herzinsuffizienten Patienten eine Verschlechterung vor allem invasiv gemessener hämodynamischer Größen. Von vier placebokontrollierten Studien (Dobbs et al., 1977; Fleg et al., 1982; Lee et al., 1982; Taggart et al., 1983) ergab jene von Lee und Mitarbeitern ebenfalls deutliche Hinweise für eine Digitaliswirksamkeit.

So läßt sich heute für die Indikationen von Herzglykosiden folgendes feststellen:

Unbestritten ist die Anwendung bei chronischer wie auch bei akut auftretender Herzinsuffizienz bei Vorhofflimmern mit schneller Überleitung (Guz und McHaffie, 1978; Erdmann, 1983; Smith et al., 1984).

In der Akutmedizin wurden die Herzglykoside (außer bei obiger Konstellation) von den besser steuerbaren, rascher und stärker wirksamen Katecholaminen, wie auch von Diuretika und Vasodilatoren verdrängt (Erdmann, 1983/II; Chatterjee, 1985/I).

Bei chronischer Herzinsuffizienz und Sinusrhythmus bleiben Empfehlungen in der Literatur kontrovers.

So werden bei dieser Indikation von einigen Autoren Diuretika bevorzugt und vor allem in Großbritannien als Basistherapie angewandt (Hamer, 1979). Neben einer Betonung der Digitalisnebenwirkungen (Fleg und Lakatta, 1984) wird insbesondere damit argumentiert, daß ein insuffizientes Herz nicht stimuliert, sondern entlastet werden sollte (Hamer, 1979; LeJemtel und Sonnenblick, 1984).

Demgegenüber haben Herzglykoside in anderen Ländern einen weit- aus höheren Stellenwert. So wird einerseits eine strenge Indikationsstellung verlangt (Erdmann, 1983/II und 1984), wie auch Digitalis und Diuretika als alternative bzw. zu kombinierende Therapieformen betrachtet werden (Smith und Braunwald, 1984; Meister, 1985). Herzglykoside gehören nichtsdestoweniger in den Vereinigten Staaten und besonders in Deutschland zu den meistverordneten Arzneimittelspezialitäten (Schüren und Rietbrock, 1982; Anonym, 1983; Fleg und Lakatta, 1984).

- Problem der therapeutischen Breite

Durch diese weitverbreitete Anwendung wird die bekannte geringe therapeutische Breite zum allgegenwärtigen Problem; Beller und Mitarbeiter (1971) faßten mehrere Studien zur Intoxikationshäufigkeit zusammen, wobei die Inzidenz von Intoxikationen bei hospitalisierten Patienten zwischen acht und 20 % schwankte. In diesem Zusammenhang wurde eine Mortalität der Patienten zwischen

drei und 21 % gefunden, sie selbst diagnostizierten bei 31 von 135 Patienten (23 %) Überdosierungserscheinungen.

Das Hauptrisiko einer Überdosierung ist die Auslösung lebensbedrohlicher ventrikulärer Arrhythmien (Theisen, 1983). So sind schon allein durch die Grunderkrankung bei schwer herzinsuffizienten Patienten komplexe ventrikuläre Arrhythmien häufig (Maskin et al., 1984). Digitalis kann diese Rhythmusstörungen verschlimmern (Theisen, 1983; Smith et al., 1984), jedoch wird auch eine positive Beeinflussung beschrieben (Lown et al., 1977; Meister et al., 1985).

Durch die Entwicklung von Meßmethoden für die Serumdigoxinkonzentration (Smith et al., 1969) wurde die Möglichkeit geschaffen, die Dosierung genauer dem individuellen Bedarf eines Patienten anzupassen und den Zusammenhang zwischen unerwünschten Wirkungen und der Serumkonzentration zu beleuchten. So wurden zwar erhöhte Werte bei intoxikierten Patienten gefunden, jedoch überlappen sich die Bereiche der Serumdigoxinkonzentrationen von intoxikierten Patienten mit denen von nicht intoxikierten (v.Arnim et al., 1980; Bodem und Ochs, 1983; Smith et al., 1984; Selzer, 1985).

- Problem der Dosierung

Durch diese Bestimmungsmöglichkeit hat einerseits die Häufigkeit von Überdosierungen abgenommen (Duhme et al., 1974), andererseits wurden Empfehlungen für eine optimale Dosierung nach unten korrigiert (Smith et al., 1984; Smith, 1985); so wurde eine Wirksamkeit auch bei Serum-Digoxinkonzentrationen von 0,6 bis 1,1 nmol/l nachgewiesen (Belz et al., 1978; Carliner et al., 1974; Hoeschen und Cuddy, 1975), ein optimales Verhältnis Kosten zu Nutzen wird bei 1,3 bis 1,9 nmol/l angesetzt (Smith, 1985).

Allerdings wird offensichtlich eine Verordnung niedrigerer Dosierungen praktiziert; so werden Serumdigoxinkonzentrationen von im Mittel 0,7 nmol/l bei ambulanten Patienten (Gundert-Remy et al., 1976) und 1,4 nmol/l bei stationären Patienten (v.Arnim et al., 1980: nicht toxische Gruppe) beschrieben; Middeke und Mitarbeiter (1985) fanden bei knapp der Hälfte der erfaßten Patienten (229 von 480) eine Serumdigoxinkonzentration unter 1,0 nmol/l. Gundert-Remy beschrieb hierzu einen Einfluß von Compliance-Problemen. So konnte durch eine Aufklärung des Patienten über seine Serumdigoxinkonzentration als compliance-verbessernde Maßnahme die mittlere Serumkonzentration bei Zweit- und Drittuntersuchungen angehoben werden, sie blieb jedoch mit 1,1 nmol/l im unteren therapeutischen Bereich.

Dieser Verordnungsgewohnheit liegen keine Untersuchungen zugrunde. Vermutlich ist sie von der Befürchtung bestimmt, das Risiko lebensbedrohlicher Arrhythmien zu erhöhen.

- Fragestellung der Studie

Angesichts dieser Problematik, d.h. der praktizierten, jedoch nicht fundierten Digitalistherapie mit niedrigen Dosen und des nicht eindeutig beurteilbaren Risikos verschiedener Dosierungen, unerwünschte Wirkungen zu provozieren, verglichen wir die Kosten-Nutzen-Beziehung einer mittleren mit einer niedrigen Dosierung.

Als Parameter der Kosten benutzten wir klinische Zeichen der Überdosierung und das Langzeit-Elektrokardiogramm, als Parameter des Nutzens die Wirksamkeit anhand der Symptomatologie, der klinischen Untersuchung, der röntgenologisch bestimmten Herzgröße und der szintigraphischen Auswurf fraktion des linken Ventrikels unter Ruhe und Belastung; zusätzlich ermittelten wir die Funktionszustände verschiedener neuro-humoraler Systeme (sympathi-

isches Nervensystem, Renin-Angiotensin-Aldosteron-System). Die Gabe der zwei Dosisstufen erfolgte doppelblind und randomisiert im Cross-over-Design für jeweils sechs Wochen; daran schloß sich eine dritte Phase mit einer individuellen Therapie an.

2 M E T H O D E N

2.1 Patientenauswahl

Für diese Studie suchten wir Patienten, die folgende Bedingungen erfüllten:

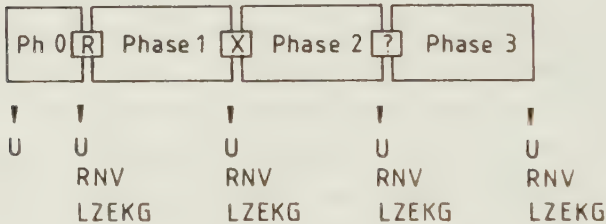
- Sinusrhythmus, dabei keine zusätzlichen hämodynamisch wirksamen Arrhythmien
- Zeichen einer Herzinsuffizienz im Stadium NYHA II oder III
- Einschränkung der linksventrikulären Auswurffraktion unter 45% (bei mehr als 1/2 Jahre zurückliegendem Herzkatheterbefund wurde die Auswurffraktion in Ruhe durch ein Radionuklid-ventrikulogramm aktuell bestimmt)
- Blutdruck unter 160/95 mmHg (ggf. unter Therapie)
- keine Niereninsuffizienz (Serumkreatinin unter 1,5 mg/dl)
- keine ätiologisch unklare Herzerkrankung (obwohl nicht obligatorisch, war die Natur der Erkrankung bei allen ausgewerteten Patienten durch Herzkatheter geklärt worden)
- voraussichtlich stabiler Verlauf für die Dauer der Studie (d.h. keine Myokarditis oder Myokardinfarkt im letzten halben Jahr, keine konsumierende Erkrankung)
- keine mechanischen Ursachen der Herzinsuffizienz (z.B. Pericarditis constrictiva)
- keine Teilnahme an anderen Studien
- naher Wohnort

2.2 Protokoll und Studienaufbau

Nach Selektion der Patienten entsprechend den oben genannten Kriterien wurden die Patienten über Gestaltung, Sinn und Risiken der Studie aufgeklärt und eine mündliche Einwilligung eingeholt.

Während der gesamten Studie wurde ein an Durchführung und Auswertung unbeteiligter Arzt jeweils dann herangezogen, wenn notwendige Abklärungen zur Risikominderung (Intoxikationen u.ä.) den Doppelblindcharakter der Studie aufgehoben hätten.

Die Studie hatte den folgenden Aufbau:



R = Randomisierung
X = Cross-over
? = Entscheidung über individuelle Digoxindosis

U = klinische Untersuchung
RNV = Radionuklidventrikulogramm
LZEKG = Langzeit-EKG

Phase 0

Neben der Überprüfung der Einschlusskriterien diente diese Vorphase der Ermittlung der Dosisstufe für die Studie.

Durch eine Mehrfachbestimmung der Serumdigoxinkonzentration (in der Regel drei) bei stabiler Therapie (keine Dosisänderung während der letzten sieben Tage) wurden anhand von Dosis und

Serumkonzentration jene Dosierung errechnet, mit der eine Serum-digoxinkonzentration von 1,0 nmol/l bzw. von 2,0 nmol/l erwartet werden kann. 1,0 nmol/l war der definierte Zielbereich für die sogenannte niedrige Dosierung, 2,0 nmol/l für die sogenannte mittlere Dosierung (therapeutischer Bereich 1,0 bis 2,6 nmol/l).

Hierzu standen uns folgende sechs Dosisstufen von Beta-Acetyldigoxin zur Verfügung:

	niedrige	mittlere Dosierung	
Stufe 1	0,05	0,10	
Stufe 2	0,10	0,20	
Stufe 3	0,15	0,30	
Stufe 4	0,20	0,40	
Stufe 5	0,25	0,50	
Stufe 6	0,30	0,60	jeweils in mg

Die jeweilige Tagesdosis wurde uns auf zwei äußerlich gleiche Einzeltabletten verteilt, von der Firma Beiersdorf, Hamburg, zur Verfügung gestellt.

Zusätzlich erfolgte eine ausführliche Untersuchung mit

Anamnese

Klinische Untersuchung

Routinelabor

Ruhe-EKG

Röntgen-Thorax

Langzeit-EKG

ggf. Radionuklidventrikulogramm in Ruhe

(für Einzelheiten siehe Kapitel 2.3)

Danach erfolgte die Randomisierung. Hierzu wurde uns von dem dafür verantwortlichen Statistikinstitut Schnittker, Bielefeld, jeweils eine Codenummer mitgeteilt, die die Tabletten für die

beiden Doppelblindphasen identifizierten.

Den Patienten wurden daraufhin die entsprechenden Tabletten und Begleitbriefe für ihn und seinen Hausarzt ausgehändigt. Gleichzeitig wurde der Termin für die Untersuchung zur Phase I festgelegt (nach circa sechs Wochen).

Phase I

Bis zum geplanten Untersuchungstermin versuchten wir mit den Patienten und seinem Hausarzt in Kontakt zu bleiben, um bei Verschlechterung des Befindens die jeweilige Phase kontrolliert abbrechen.

Zum Abschluß der Phase I erfolgte die zweitägige Untersuchung, die

Zwischenanamnese

Klinische Untersuchung

Routine- und spezielles Labor

Ruhe-EKG

Röntgen-Thorax

Radionuklidventrikulogramm in Ruhe

und unter Belastung

Langzeit-EKG

umfaßte. Insbesondere forschten wir nach unerwünschten Digitaliswirkungen. Hierzu dienten vor allem das Ruhe- und das Langzeit-EKG; zusätzlich fragten wir nach den typischen unerwünschten Wirkungen (Smith und Braunwald, 1984). In unklaren Fällen zogen wir den oben erwähnten Arzt hinzu, dem zusätzlich die Serumdigoxinkonzentrationen zur Verfügung standen.

Zuletzt erhielt der Patient die Tabletten für die Phase 2

(selbe Codenummer) und der nächste Untersuchungstermin wurde vereinbart.

Phase 2

Diese entsprach im Ablauf der vorhergehenden und wurde mit den gleichen Untersuchungen abgeschlossen.

Danach wurde der Doppelblindcharakter aufgehoben, d.h. wir beurteilten die Untersuchungsergebnisse der beiden Phasen im Zusammenhang mit den erzielten Serumdigoxinkonzentrationen.

Phase 3

Für die weiterführende Therapie war folgendes Entscheidungsschema vorgesehen:

- Bei Wirkungsunterschied zugunsten der mittleren Dosierung und guter Verträglichkeit: mittlere Dosis
- Bei Wirkungsunterschied zugunsten der mittleren Dosierung und schlechter Verträglichkeit: individuelle Dosiswahl (zwischen der mittleren und der niedrigen)
- Bei Wirkungsunterschied zugunsten der niedrigen Dosierung bzw. bei keinem Unterschied: Placebo

Darüberhinaus durchleuchteten wir zu diesem Zeitpunkt die sonstige Begleittherapie kritisch. Falls hieraus eine Therapieänderung notwendig erschien, die die Symptomatik der Herzinsuffizienz entscheidend beeinflussen würde (z.B. zusätzlich Vasodilantien, Diuretika), verzichteten wir auf eine weiterführende Beobachtung im Rahmen der Studie.

Im anderen Fall erhielten die Patienten die nach dem oben dargestellten Schema ermittelte Dosis. Hierfür waren wiederum von

der Firma Beiersdorf, Hamburg, Tabletten in folgenden Dosisabstufungen bereitgestellt worden:

Code 1	0,10 mg Beta-Acetyl-Digoxin
Code 2	0,20 mg
Code 3	0,30 mg
Code 4	0,40 mg
Code 5	0,50 mg
Code 6	0,60 mg
Code 7	0,00 mg = Placebo

Diese Tagesdosen waren wiederum auf zwei Einzeltabletten verteilt. Zum Teil wurde allerdings nach Absprache mit Hausärzten die Therapie mit handelsüblichen Präparaten weitergeführt.

Die Abschlußuntersuchung wurde nach circa drei Monaten angestrebt und hatte den gleichen Umfang wie in Phase 1 und 2 (das Radionuklidventrikulogramm jedoch nur in Ruhe).

Danach war das Studienprotokoll erfüllt und es erfolgte eine Umstellung auf handelsübliche Präparate.

2.3 Datenerhebung

Die standardisierten Untersuchungen zum Abschluß jeder Phase hatten den folgenden Inhalt:

Die Anamnese bezog sich insbesondere auf Belastungsdyspnoe, Orthopnoe, paroxysmale nächtliche Dyspnoe, Nykturie, Ödeme, Angina Pectoris, Pulsirregularitäten oder unangenehmes Herzklopfen, Müdigkeit, Kraftlosigkeit, Inappetenz, subjektive Symptomänderung ("Fühlen Sie sich besser, unverändert oder schlechter?"), son-

stige Beschwerden, unerwünschte Wirkungen und interkurrente Erkrankungen. Diese Daten wurden größtenteils in vier oder fünf Stufen klassifiziert (Anhang 6.1.1 und 6.1.2). Daraufhin wurde eine Einteilung nach NYHA vorgenommen (Criteria Committee of the New York Heart Association, 1973).

Durch eine klinische Untersuchung erhoben wir Körpergewicht, Pulsfrequenz, Blutdruck nach Riva-Rocci, Atemfrequenz und perkutorische Lebergröße in der Medioclavicularlinie; Jugularvenendruck und ggf. vorhandener hepatojugulärer Reflux, dritter Herzton, Stauungsrasselgeräusche der Lunge und prätibiale Ödeme wurden wieder klassifiziert aufgenommen (Anhang 6.1.3).

Das Ruheelektrokardiogramm mit den 15 Standardableitungen nach Einthoven, Goldberger, Wilson und Nehb (Papiervorschub 50 mm/sec) lieferte uns Daten zu Herzfrequenz, Rhythmus, PQ-Zeit und relativer QT-Zeit (nach Bazett (1920): $QT_c = QT\text{-Intervall} / \sqrt{\text{Wurzel aus } RR\text{-Intervall}}$). Befunde zu ST-Strecken- und T-Wellenveränderungen wurden wiederum klassifiziert (Anhang 6.1.5).

Thoraxröntgenbilder wurden in posterior-anteriorer und linksseitlicher Projektion angefertigt. Den Herzthoraxquotienten errechneten wir aus dem Abstand zwischen den vertikalen Tangenten des linken und des rechten Herzschatens, dividiert durch die größte Thoraxbreite, d.h. der Abstand zwischen linkem und rechtem Innenrand der Rippen.

Das Herzvolumen bestimmten wir als Produkt aus langer Herzachse (im p.a. Bild vom Knick in der rechten Herzkontour, der dem Einfluß der Vena cava superior entspricht, zur Herzspitze), kurzer Herzachse (im p.a. Bild vom rechten kardiophrenischen Winkel zum Übergang der linken Herzkontour vom Pulmonalarteriensegment

zum linken Vorhof), breiteste p.a.-Tiefe des Herzens in links-schräger Aufnahme und der Konstanten für die Standardthoraxaufnahme $K=0,42$ (Baron, 1984). Angaben zur Beurteilung der Lungengefäßzeichnung und zu einer u.U. vorhandenen pulmonalen Stauung (Milne, 1972) wurden wiederum klassifiziert (Anhang 6.1.5).

Als Labordaten ließen wir Hämoglobin und Leukozytenzahl im Blut und Kreatinin, Harnstoff-Stickstoff, Gesamt-Bilirubin, Natrium, Kalium, Gamma-Glutamyltransferase und RIA-Digoxin im Serum bestimmen; letztere Werte standen den Untersuchern während den Doppelblindphasen noch nicht zur Verfügung. Diese Bestimmungen erfolgten durch das Routinelabor der Klinik (für Datenerhebungsbo-gen siehe Anhang 6.1.4)

In den Phasen 1 und 2 wurden noch zusätzlich folgende spezielle Labordaten ermittelt (Labor Prof.Dr. P.C.Weber):

- Noradrenalin-Serumkonzentration mittels der radioenzymatischen Methode nach Peuler und Johnson (1977)
- die Plasma-Renin-Aktivität nach Haber et al. (1969) mittels RIA (Gammacoat-PRA-RIA-Kit, Travenol-Genentech Diagnostics, Cambridge, USA)

Das dazu notwendige Plasma wurde in eisgekühlte EDTA-Röhrchen nach 15 Minuten Ruhe abgenommen.

Zusätzlich sammelten die Patienten 24-Stunden-Urin, aus dem Natrium, Kalium und Kreatinin nach Standardlabormethoden und die Aldosteron-Ausscheidung in 24 Stunden mittels RIA nach Vecsei et al. (1972) bestimmt.

Das Radionuklidventrikulogramm wurde nach der an der Klinik üblichen Routinemethode durchgeführt (Silber et al., 1980).

Die Erythrozyten des Patienten wurden 30 min. nach i.v. Injektion von 15 mg Pyrophosphat in vivo mit 20 mCi Technetium 99m-Pertechnetat i.v. markiert. Eine mobile Picker Dyna 4 - Scintillationskamera mit hochsensitivem Parallellochkollimator wurde in eine links-schräge leicht kaudal gekippte Position eingestellt, womit eine gute Trennung des linken vom rechten Ventrikel erreicht werden kann. Die Auswertung erfolgte mit einem Computer von Medical Data Systems aufgrund einer vom Untersucher festgelegten "region of interest".

Nach einer Ruheaufnahme im Äquilibrium wurden die Patienten bei unterschiedlichen Ausgangsbelastungsstufen (25 bis 50 Watt) jeweils für drei Minuten halbliegend mit einem Fahrradergometer belastet, danach erhöhte sich (ggf. mehrmals) die Belastungsstufe um 25 Watt für weitere drei Minuten. Während der Untersuchung wurde in einminütigen Abständen das EKG und halbminütig Herzfrequenz und Blutdruck mit einem Dinamap Vital Data Monitor mit Schreiber aufgezeichnet (Datenerhebungsbogen im Anhang 6.1.6).

Ein 24-Stunden-Langzeit-Elektrokardiogramm wurde (ebenfalls nach der im Hause üblichen Methode) anhand von zwei nicht standardisierten Ableitungen mit tragbaren Registriergeräten der Firma Reynolds Medical (Reynolds Medilog oder Tracker) auf handelsübliche Kassetten aufgezeichnet. Die Auswertung erfolgte semiautomatisch auf einem Reynolds Pathfinder II, wobei Angaben zur minimalen und maximalen Herzfrequenz, Anzahl von supraventrikulären und ventrikulären Extrasystolen, Couplets, supraventrikulären und ventrikulären Tachykardien und Asystolien jeweils pro Stunde registriert und ausgedruckt werden (v.Olshausen et al., 1982; Leitner et al., 1981).

Die Vorauswertung erfolgte durch mich, die Befundung anschließend durch einen Kardiologen, der nicht an der Studie beteiligt war (Datenerhebungsbogen im Anhang 6.1.7).

2.4 Statistik

Zur Auswertung der Daten wurden der gepaarte t-Test, der Mann-Whitney U-Test, die lineare Regressionsanalyse sowie der Vorzeichen-test nach Dixon angewandt (Sachs, 1984); soweit möglich sind die exakten Irrtumswahrscheinlichkeiten bei Ablehnen der Nullhypothese angegeben.

3 E R G E B N I S S E

3.1 Patientencharakteristik (Tabelle 3.1)

Durch häufige Kontaktaufnahme mit den Stationsärzten der Klinik und Sichten des Herzkatheter-Archivs wurden circa 60 Patienten als mögliche Teilnehmer identifiziert. Leider waren nicht viele davon bereit, sich so oft untersuchen zu lassen. Unsere Suche wurde zusätzlich erschwert durch die Tatsache, daß herzinsuffiziente Patienten mit einer Auswurffraktion unter 45% oft multimorbide oder instabil waren oder Vorhofflimmern aufwiesen.

So erfüllten schließlich nur wenige die Einschlusskriterien, davon willigten 19 Patienten ein und wurden randomisiert.

Davon wurden 14 Patienten vollständig (für die beiden Doppelblindphasen) untersucht, drei Frauen und elf Männer; sie waren 25 bis 63 Jahre alt (Median 54 Jahre).

Bei allen war die Natur der Herzerkrankung durch diagnostische Herzkatheterisation abgeklärt worden, so hatten als Grunderkrankung neun eine dilatative Kardiomyopathie, vier eine koronare Herzerkrankung (alle nach Infarkt), ein Patient einen Hypertonus; je ein Patient zusätzlich eine Mitral- und eine Aorteninsuffizienz, einer einen Schrittmacher aufgrund eines AV-Blockes zweiten Grades.

Der klinische Schweregrad der Herzinsuffizienz wurde in der Phase 0 bei acht Patienten mit Grad II nach NYHA, bei sechs mit Grad III (JT, MH, MZ, ST, VB, JW) eingestuft.

Alle Patienten waren mit den unterschiedlichen Spezialitäten vordigitalisiert, diese Therapie war zwischen einem Monat und sechs Jahren vor Studienaufnahme begonnen worden (Median 17 Monate).

Erstaunlicherweise war der Digitalisbedarf der Patienten für

die Digoxin-Zielkonzentrationen hoch, so mußten wir sieben der 14 Patienten mit der höchsten Dosisstufe behandeln, für drei wäre eine noch höhere Dosierung notwendig gewesen (HB, BK, JK).

Elf Patienten waren zusätzlich mit Diuretika therapiert, sechs mit Vasodilantien, sieben mit Antiarrhythmika, zehn wurden zusätzlich mit anderen Medikamenten behandelt.

Die Randomisierung war erfolgreich. So waren die Hälfte der vollständig untersuchten Patienten zuerst mit der niedrigen, dann mit mittlerer Dosierung therapiert worden, die andere Hälfte in umgekehrter Reihenfolge. Die während der Studie ausgeschiedenen Patienten hatten somit keine einseitige Verteilung verursacht.

3.2 Ausgeschiedene Patienten (Drop-outs)

Wir hatten 19 Patienten randomisiert. Die fünf im Laufe der Studie ausgeschiedenen Patienten (MV, JFö, JFa, LI, JWa) möchte ich im Folgenden genauer beschreiben.

Schon zu Anfang schienen bei unserer ersten Patientin MV Compliance-Probleme zu bestehen. Während der Phase 2 nahm sie aus demonstrativen Gründen angesichts familiärer Probleme eine überhöhte Digitalisdosis ein, worauf sie in einem auswärtigen Krankenhaus behandelt wurde. Weitere Einzelheiten hierzu sind uns nicht bekannt.

Darüberhinaus hatte sich bei den Untersuchungen zur Phase 1 festgestellt, daß keine eindeutige Herzinsuffizienz vorlag (die Auswurffraktion betrug 63%). Bei Einschluß der Patientin in Phase 0 hatte nur das Ergebnis einer ein Jahr zurückliegenden Herzkatheterisation (Auswurffraktion 43%) zur Verfügung gestanden. Aufgrund dieser Erfahrung verlangten wir bei allen darauffolgen-

den Patienten, bei denen die Herzkatheter-Untersuchung mehr als ein halbes Jahr zurücklag, eine aktuelle Bestimmung der Auswurf-fraktion mittels Radionuklidventrikulogramm.

Die Patientin LI willigte zwar anfangs ein, an der Studie teilzunehmen, brach jedoch nach Randomisierung den Kontakt mit uns ab.

Der Patient JWa schied eine Woche vor dem geplanten Untersuchungstermin zur Phase 2 aus. Er bekam ein juckendes Ekzem und setzte ohne Rücksprache mit uns alle Medikamente ab. Als er zum geplanten Termin zu uns kam, konnten wir noch aufgrund des Verteilungsmusters auf ein Kontaktekzem im Zusammenhang mit Bekleidungsstücken schließen, der Patient lehnte aber eine klärende dermatologische Untersuchung ab.

Diese drei erstgenannten Patienten lassen sich weder im Sinne der Fragestellung der Studie noch im Sinne einer Behandlungsstrategie bewerten.

Anders verhält es sich bei den beiden letzten.

Der Patient JFa verreiste kurz nach Beginn der Phase 1. Nach etwa fünf Tagen verspürte er eine zunehmende Verschlechterung seines Befindens; er schilderte uns später Symptome wie körperliche Schwäche, Müdigkeit und Inappetenz. Daraufhin setzte er die Glykosid-Tabletten ab und steigerte gleichzeitig die Diuretika-Dosierung (Furosemid). In den darauffolgenden Tagen nahm er zwei Kilogramm Gewicht ab. Dieser Patient hatte für die erste Phase eine niedrige Dosis zugeteilt bekommen, diese lag unter der Erhaltungsdosis vor Studienbeginn (0,10 gegenüber 0,15 mg/die).

Leider konnten wir den Patienten erst eine Woche nach diesem

Ereignis untersuchen, aber Zusammenhänge mit der Studienmedikamentation können - wenn überhaupt - nur im Sinne einer Unterdigitalisierung gedeutet werden.

Die Patientin JFö nahmen wir am Ende eines mehrwöchigen Krankenhausaufenthaltes in unsere Studie auf. Etwa eine Woche nach Entlassung und Beginn der Studienmedikamentation bemerkte sie Übelkeit, Müdigkeit und Sehstörungen. Daraufhin setzte die Patientin alle Medikamente ab, woraufhin ihre Beschwerden innerhalb weniger Tage abnahmen.

Ihr Hausarzt sandte uns eine circa 48 Stunden nach der letzten Tabletteneinnahme abgenommene Serumprobe; diese ergab in unserem Routinelabor eine Serumdigoxinkonzentration von 2,0 nmol/l, das Kreatinin war von 1,1 mg% in Phase 0 auf 1,5 mg% angestiegen. Die Patientin befand sich in der Phase mit mittlerer Dosierung.

Wahrscheinlich hat die Patientin nach Klinikentlassung ihre Trinkmenge dermaßen vermindert, daß ihre Nierenfunktion weiter eingeschränkt wurde. Wir vermuteten, daß dies die Pharmakokinetik von Digoxin entscheidend beeinflusste und eine überhöhte Serumdigoxinkonzentration mit Symptomen einer Digitalisüberdosierung zur Folge hatte.

3.3 Protokollverletzungen

Bei zwei Patienten mußte die vorgesehene Phasendauer abgekürzt werden. So wurde bei VB und TG die Untersuchung zur Phase 2 bereits nach etwa zwei Wochen durchgeführt.

VB zeigte eine akute und recht deutliche Verschlechterung von Befunden (Symptomatik, röntgenologisches Herzvolumen und Lang-

zeit-EKG), er befand sich in der niedrig dosierten Phase. Eine mögliche weitere Ursache konnten wir durch unsere Untersuchungen nicht finden.

TG schilderte ebenfalls in Phase 2 bei mittlerer Dosierung eine Zunahme seiner Beschwerden, die kardialen Untersuchungsbefunde ließen sich aber eher im Sinne einer Besserung deuten; später stellte sich heraus, daß der Patient an einem intraluminalen Gallenblasenkarzinom litt, was wohl wesentlich zu seinen unspezifischen Beschwerden beitrug.

So weit wir anamnestisch ermitteln konnten, wurde die Begleittherapie konstant gehalten. Davon gab es folgende Ausnahmen:

Der Patient JT wurde auf Wunsch des ihn betreuenden Arztes von Flecainid (400 mg/die) auf Propafenon (600 mg/die) umgesetzt, deshalb haben wir den Verlauf seines Langzeit-EKGs nicht bewertet.

Der Patient TG erhielt anstatt Furosemid (80 mg/die) ein Kombinationspräparat mit 5 mg Amilorid und 50 mg Hydrochlorothiazid. Diese Reduktion der Diuretikatherapie ging allerdings mit einer Besserung einher.

Der Patient SR reduzierte die Dosis von Spironolacton von 100 auf 50 mg/die, das zweite eingenommene Diuretikum Furosemid blieb konstant (80 mg/die). Da dieser Patient zusätzlich den ACE-Hemmer Captopril einnahm, dürfte dem Aldosteron-Antagonisten keine wesentliche diuretische Wirkung zuzurechnen sein.

3.4 Symptomatik (Tabelle 3.2)

Die Anamnese der Patienten ergab insgesamt keine großen Veränderungen der Beschwerden. So wurden bezüglich

Belastungsdyspnoe (3 besser unter mittlerer Dosierung /
2 schlechter / 9 unverändert)

Nykturie (2 / 1 / 11)

Angina pectoris (3 / 3 / 8)

Palpitationen (2 / 2 / 10)

Kraftlosigkeit (2 / 3 / 9)

geringe und unsystematische Veränderungen angegeben. Zu keinen Verschlechterungen bei mittlerer Dosierung kam es bei Angaben zur

Orthopnoe (3 besser / 11 unverändert)

paroxysmaler nächtlicher Dyspnoe (3 / 11)

Appetitlosigkeit (2 / 12)

In der subjektiven Gesamtbewertung bevorzugten sieben Patienten die mittlere (JT, HB, VB, TG, JW, JD, AA), vier die niedrige Dosierung (BK, MH, SR, ST); drei stellten keinen Unterschied fest (MZ, JK, WM).

Die Graduierung der Symptomatik nach NYHA als Bewertungsmaßstab des Arztes ergab bei drei Patienten eine Besserung, bei einem eine Verschlechterung unter mittlerer Dosierung; zehn Patienten wurden unverändert eingestuft.

3.5 Klinische Befunde (Tabellen 3.3 und 3.4)

Gemessen am Beobachtungszeitraum zeigte das Körpergewicht der Patienten nur geringe Schwankungen (Ausnahme Patient HB), so blieb der Mittelwert mit 73 kg gleich. Der systolische Blutdruck (123 ± 18 mmHg bei niedriger und 129 ± 19 mmHg bei mittlerer Dosierung; $p = 0,046$) und der diastolische Blutdruck (79 ± 11 und 84 ± 10 mmHg; $p = 0,048$) waren jeweils bei mittlerer Dosierung höher; die Atemfrequenz war eher niedriger (20 ± 5 und 18 ± 5 /min; $p = 0,054$).

Keine nennenswerten Unterschiede ergaben sich bezüglich des Jugularvenendruckes und des ggf. vorhandenen hepatojugulären Refluxes, der Lebergröße (11 und 12 cm in der Medioclavicularlinie) und bezüglich des Auftretens eines dritten Herztones, pulmonaler Rasselgeräusche und von Ödemen.

3.6 Elektrokardiogramm in Ruhe (Tabelle 3.4)

Die PQ-Zeit nahm im Mittel von $0,16 \pm 0,03$ auf $0,18 \pm 0,04$ sec unter mittlerer Dosierung zu ($p = 0,094$).

Bei drei Patienten fand sich ein AV-Block ersten Grades, allerdings unter beiden Dosierungen; bei zwei Patienten hatte dieser schon in der Einschlußphase bestanden (HB: 0,20 sec; SR: 0,20 sec), bei einem trat dieser neu auf (JW: 0,18 sec in Phase 0).

Keine Änderungen im Mittel ergaben sich bei der (nach Bazett) frequenzkorrigierten QT-Zeit ($0,40 \pm 0,04$ und $0,40 \pm 0,06$ sec) im Einzelnen jedoch fanden sich deutliche absolute Verkürzungen wie auch Verlängerungen, jedoch war kein Zusammenhang mit Phasenfol-

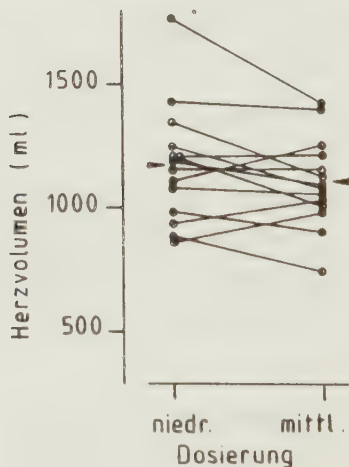
ge, Dosierung oder Serumdigoxinkonzentration zu erkennen.

Darüberhinaus konnten keine Vermehrung der Erregungsrückbildungsstörungen (ST-Strecke und T-Welle) unter der mittleren Dosierung beobachtet werden.

3.7 Röntgenaufnahme des Thorax (Tabelle 3.5)

Ausgehend von einer oberen Normgröße von 900 ml (Baron, 1984), war das Herzvolumen bei 13 Patienten (Ausnahme JM, der jüngste Patient in unserer Studie) zum Teil massiv erhöht, dabei war es unter der mittleren Dosierung mit 1113 ± 183 gegenüber 1172 ± 217 ml geringer; dieser Unterschied ist grenzwertig signifikant ($p = 0,096$).

Abbildung 3.1: Röntgenologisch bestimmtes Herzvolumen



— = Mittelwerte

Bezieht man diese absoluten Zahlen auf die Körperoberfläche (beim Erwachsenen nur abhängig vom Körpergewicht) für eine Bestimmung des Herzvolumenindex, so ändern sich aufgrund der minimalen Gewichtsveränderungen die Vergleichsdaten kaum, d.h. der Mittelwert reduzierte sich von 635 ± 113 auf 604 ± 92 ml/qm bei mittlerer Dosierung. Die Einzelwerte lagen weiterhin zum Teil deutlich über der oberen Normgrenze von 540 ml/qm für Männer und 490 ml/qm für Frauen (Baron, 1984), zum Teil näherten sich die Werte durch diese Relativierung etwas der Normgrenze.

Keine deutlichen und sicheren Veränderungen gab es dagegen beim Herzthoraxquotienten (54 ± 5 % und 53 ± 5 %) und bei der Beurteilung einer möglichen pulmonalen Durchblutungsumverteilung oder Stauung. Andere Veränderungen wie Pleuraergüsse waren nicht zu beobachten.

Betrachtet man eine Änderung des Herzvolumens um zehn Prozent als eindeutig, so haben drei Patienten unter der niedrigen (JK, ST, JD) und fünf unter der mittleren Dosierung ein geringeres Herzvolumen (HB, MH, WM, VB, AA).

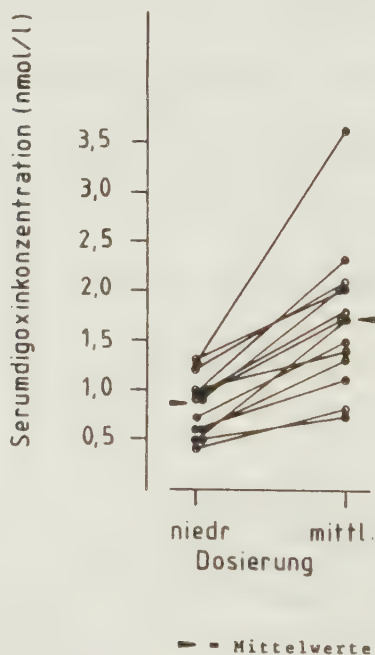
3.8 Labor (Tabellen 3.5 und 3.6)

Bei den Standardlabordaten waren im Mittel keinerlei Unterschiede zu erkennen, so auch für das bezüglich Rhythmusstörungen wichtige Kalium ($4,3 \pm 0,4$ und $4,4 \pm 0,4$ mval/l). Auffällig war eine deutliche Erhöhung der Gamma-Glutamyl-Transferase über 100 U/l bei vier Patienten (HB, ST, TG, AA); diese ließe sich bei TG mit der in Kapitel 3.3 erwähnten Leber-Galle-Erkrankung erklären; insgesamt läßt sich bei allen kein Zusammenhang mit der Studie herstellen.

Einzelbetrachtungen lassen eine intraindividuelle Konstanz der Laborwerte mit leichten Schwankungen innerhalb der Normbereiche erkennen.

Die Serumdigoxinkonzentrationen betrugen unter der niedrigen Dosierung 0,4 bis 1,4 nmol/l, unter der mittleren Dosierung 0,8 bis 3,6 nmol/l.

Abbildung 3.2 Serumdigoxinkonzentrationen



Der Mittelwert stieg von 0,84 auf 1,72 nmol/l an ($p < 0,0001$). Dieser Anstieg ließ sich erwartungsgemäß bei jedem Patienten sichern, in Prozent betrug er 108 ± 56 .

Nicht wie vorgesehen verlief die Therapie bei den Patienten JK

und JD, denn selbst unter der mittleren Dosierung müssen sie als "unterdigitalisiert" angesehen werden.

Patient JK zeigte unter der Therapie mit 0,375 mg/die Digoxin in Phase 0 eine Serumkonzentration von 0,8 nmol/l, somit war die höchste uns zur Verfügung stehende Tagesdosis (0,30 mg Acetyl-Digoxin) für die Zielkonzentration von 1,0 nmol/l nicht ausreichend. Damit läßt sich die niedrige Serumkonzentration unter niedriger Dosierung erklären, unklar bleibt jedoch der nur geringe Anstieg unter mittlerer Dosierung; Complianceprobleme waren aufgrund der Beobachtungen in Phase 3 (siehe Kapitel 3.13) eher unwahrscheinlich.

Eine Erklärung für die niedrigen Werte von JD fanden wir nicht; er war vor Studienbeginn mit 0,15 mg/die Methyl-Digoxin vorbehandelt gewesen (Serumkonzentration in Phase 0: 1,1 nmol/l), selbst unter 0,30 mg/die Acetyl-Digoxin (in Phase 3; siehe Kapitel 3.13) betrug die Serumdigoxinkonzentration nur 0,6 nmol/l.

Spezielle Labordaten (Tabelle 3.7)

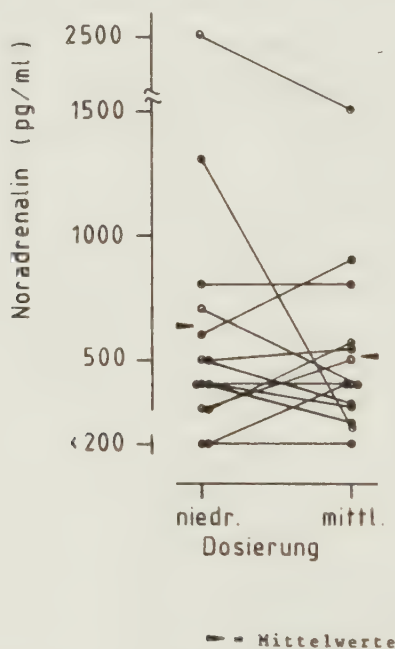
Die Noradrenalin-Serumkonzentrationen waren insgesamt stark erhöht. So fanden wir Mittelwerte von 636 und 517 pg/ml, bei Einzelwerten in den Bereichen von unter 200 bis 2500 pg/ml bei niedriger und von unter 200 bis 1500 pg/ml bei mittlerer Dosierung.

Die Abnahme erfolgte zwar nicht nach den Standardbedingungen, jedoch unter annähernd gleichen Voraussetzungen (Patient sitzend für 15 Minuten), somit läßt sich der Vergleich der relativen Veränderungen verwerten.

Bewertet man eine Veränderung um mehr als ein Drittel des Ausgangswertes als deutlich, so war bei vier Patienten (SR, JK, VB,

TG) die Noradrenalin-Konzentration unter der mittleren Dosierung höher und bei fünf Patienten niedriger als unter der niedrigen Dosierung (HB, MZ, ST, JW, AA).

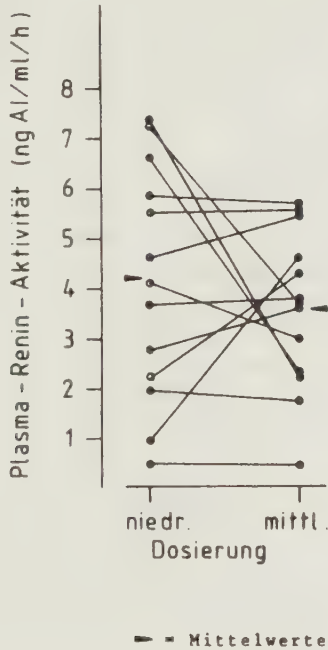
Abbildung 3.3 Spezielles Labor - Noradrenalin



Auch die Plasma-Renin-Aktivität zeigte unsystematische Veränderungen. Der Mittelwert betrug 4,10 bei niedriger und 3,58 ngAI/ml/h bei mittlerer Dosierung bei einer Streubreite von 0,46 bis 7,35 und 0,44 bis 5,62 ngAI/ml/h. Dabei war die Aktivität unter der mittleren Dosierung bei vier Patienten deutlich niedriger (MH, JW, JD, AA), bei drei Patienten jedoch höher als unter der niedrigen Dosierung (JT, WM, TG), bei den anderen

Patienten war keine deutliche Veränderung erkennbar.

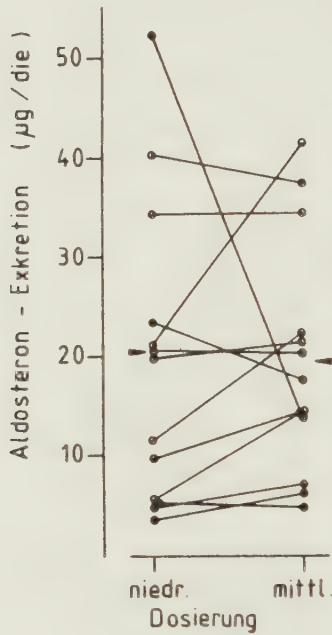
Abbildung 3.4 Spezielles Labor - Plasma-Renin-Aktivität



Normiert man die Plasma-Renin-Aktivität auf die Natriumexkretion per die, so war diese bei drei Patienten unter beiden Dosierungen erhöht (SR, MZ, VB), bei zwei nur unter der niedrigen (JD, AA) und bei einem Patienten nur unter der mittleren Dosierung (JK).

Nicht in die obigen Darstellungen eingegangen sind die Befunde des Patienten SR, bei dem wir mit 19,57 und 52,22 ngAI/ml/h massiv erhöhte Werte fanden. Dieser Patient hatte als Begleittherapie Captopril, Spironolacton und Furosemid.

Abbildung 3.5 Spezielles Labor - Aldosteron



— = Mittelwerte

Die renale Aldosteronausscheidung war im Mittel unverändert (17,82 und 18,20 $\mu\text{g}/\text{die}$).

Auf die renale Kaliumausscheidung normiert war Aldosteron bei fünf Patienten (HB, MH, SR, MZ, VB) in beiden Phasen deutlich erhöht, bei zwei (JK, JD) nur unter niedriger und bei einem Patienten (WM) nur unter mittlerer Dosierung.

Die drei Patienten in unserer Studie, die keine Diuretika einnahmen (BK, ST, JW) schieden insgesamt deutlich weniger Aldosteron als andere Patienten aus, auch auf die Kaliumausscheidung normiert bewegten sich die Werte um die untere Normgrenze.

3.9 Ergometrie und Radionuklidventrikulographie (Tabelle 3.8)

Bei der Ergometrie war bei allen Patienten Erschöpfung oder Beinschwäche Abbruchgrund.

Insgesamt waren unter der mittleren Dosierung fünf Patienten besser belastbar, einer unter der niedrigen. So erreichten drei Patienten eine unterschiedliche Belastungsstufe in den verschiedenen Phasen, die Patienten HB und JW leisteten jeweils 25 Watt mehr unter der mittleren Dosierung (HB 100 Watt und JW 75 Watt), der Patient JD mehr unter der niedrigen Dosierung (125 statt 100 Watt). Bei drei Patienten (JT, MH, AA) mußte unter der niedrigen Dosierung die jeweils maximale Belastungsstufe frühzeitig abgebrochen werden (unter drei Minuten), eine Auswertung war jedoch möglich (mehr als eine Minute).

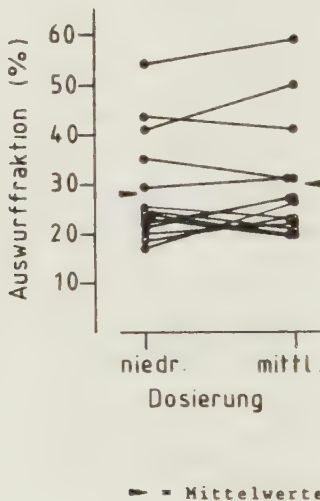
Die Herzfrequenz betrug in Ruhe 79 ± 15 und 78 ± 14 , unter maximaler Belastung 125 ± 16 und 121 ± 15 Schläge pro Minute.

Die linksventrikuläre Auswurffraktion veränderte sich in Ruhe von 28 ± 11 zu 30 ± 12 %, unter Belastung von 29 ± 13 zu 31 ± 12 %.

Im Einzelnen waren die belastungsinduzierten Veränderungen sehr uneinheitlich. Bei drei Patienten (JT, MH, AA) konnte unter beiden Dosierungen jeweils ein Anstieg der Auswurffraktion verzeichnet werden, bei einem (ST) ein Abfall, sechs Patienten (BK, MZ, JK, VB, TG, JW) zeigten keine Veränderungen von mehr als fünf Prozent unter Belastung, bei vier Patienten (HB, SR, WM, JD) zeigten sich uneinheitliche Reaktionen bei den verschiedenen Dosierungen. Es war kein Zusammenhang dieser sehr unterschiedlichen Reaktionen auf Belastung mit Grunderkrankung oder Schweregrad der Herzinsuffizienz zu erkennen. So bewerteten wir für die

Gesamtbewertung in erster Linie die Änderungen der Ruheauswurf-
fraktion.

Abbildung 3.6 Änderungen der Ruheauswurf- fraktion im RNV



Betrachtet man einen Unterschied von fünf Absolutprozent als signifikante Änderung (Wackers et al., 1979), so fand sich bei fünf Patienten (HB, BK, MH, JW, AA) eine bessere Auswurf- fraktion unter der mittleren, jedoch bei keinem unter der niedrigen Dosierung.

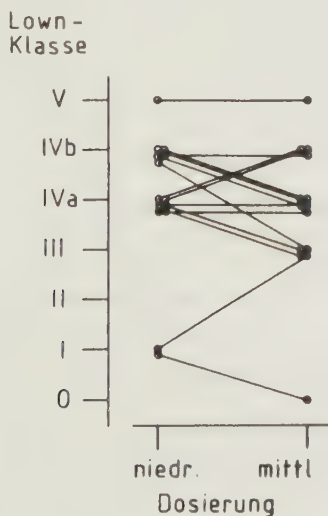
Zusätzlich bewerteten wir Patient SR im gleichen Sinne:

Er zeigte unter der niedrigen Dosierung bei einer Belastung von 50 Watt einen Frequenzanstieg von 70 auf 137 /min und dabei einen Abfall der Auswurf- fraktion von 23 auf 14 %; unter der mittleren Dosierung hingegen stieg die Herzfrequenz nur von 71 auf 102 /min, zugleich stieg die Auswurf- fraktion von 20 auf 27 % an.

3.10 Langzeit-Elektrokardiogramm (Tabelle 3.9)

Weder bezüglich der erfaßten minimalen noch der maximalen Herzfrequenz (65 ± 13 und 62 ± 10 /min, bzw. 124 ± 19 und 126 ± 15 /min; Vergleich mittels gepaartem t-Test), noch bezüglich der Anzahl der supraventrikulären oder ventrikulären Extrasystolen, der Couplets oder der ventrikulären Tachykardien (Vergleich mit dem Mann-Whitney-U-Test) ergaben sich signifikante Unterschiede.

Abbildung 3.7 Langzeit-EKG: Lown-Klassifizierung



Betrachtet man die Lown-Klasse, so zeigten vier Patienten (HB, BK, WM, TG) keine Veränderungen, sieben wiesen unter der mitt-

leren Dosierung geringere (JT, MH, JK, VB, JW, JD, AA), drei schwerere Rhythmusstörungen auf (SR, MZ, ST).

Zur Gesamtbewertung übernahmen wir die Einteilung nach der Lown-Klassifizierung mit vier Ausnahmen:

Die Patientin BK wurde zwar beide Male mit Lown IVB eingestuft. Bei ihr waren jedoch unter der mittleren Dosierung 14 ventrikuläre Tachykardien und 1743 Couplets aufgetreten, unter der niedrigen Dosierung nur eine Tachykardie und ein Couplet. Diese quantitativen Unterschiede werden nicht durch die Lown-Klassifizierung erfaßt, einer der wichtigsten Mängel dieser Einteilung (Bigger et al., 1980). So entschlossen wir uns für eine Wertung zugunsten der niedrigen Dosierung.

Bei dem Patienten SR zeigten sich unter niedriger Dosierung 177 monomorphe, unter mittlerer Dosierung jedoch 20 polymorphe ventrikuläre Extrasystolen. Dies führt nach Lown zu einer unterschiedlichen Bewertung (Lown I bzw. III), die wir aufgrund des quantitativen Verhältnisses nicht übernahmen.

So werteten wir ihn als unverändert, wie auch den folgenden Patienten AA. Dessen einzige Rhythmusstörung bestand in einer ventrikulären Extrasystole während 24 Stunden unter der niedrigen Dosierung.

Bei dem Patienten JT war die antiarrhythmische Therapie umgesetzt worden, was eine Wertung unmöglich machte.

Anhand der quantitativen Verhältnisse der ventrikulären Extrasystolen und der Couplets (Reduktion jeweils um circa 80 %) läßt sich auch beim Patienten TG eine Besserung unter mittlerer Dosierung erkennen. So werteten wir ihn trotz unveränderter Lown-Klasse in diesem Sinne.

Mit diesen Bewertungen waren vier Patienten unverändert (HB, SR, WM, AA), einer nicht verwertbar (JT), sechs wiesen unter der

mittleren Dosierung eine geringere (MH, JK, VB, TG, JW, JD) und drei eine höhergradige Rhythmusstörung auf (BK, MZ, ST).

Diese letzten gingen nicht einher mit auffällig hohen Serumdigoxinkonzentrationen; sie betrugen 1,4 , 1,3 und 1,7 nmol/l.

In diesem Zusammenhang erscheint bemerkenswert, daß der Patient JW unter einer Serumdigoxinkonzentration von 3,6 nmol/l deutlich geringere Rhythmusstörungen aufwies: 25 Couplets unter mittlerer Dosierung im Vergleich zu 330 Couplets und drei ventrikulären Tachykardien unter der niedrigen Dosierung (Serumdigoxinkonzentration 1,4 nmol/l).

Insgesamt traten keine gravierenden Störungen der Erregungsleitung auf, so wurden die aus Kapitel 3.6 bekannten AV-Blockierungen ersten Grades bei den Patienten HB, SR und JW auch im Langzeit-EKG beobachtet, vereinzelt traten bei verschiedenen Patienten Pausen von weniger als 1,9 sec auf (zum Teil post-extrasystolisch, bei Sinusbradykardie, etc., Patienten HB, BK, ST, WM, JW); Sinustachykardien traten vereinzelt auf (MZ, SR, ST, WM, AA), bei zwei Patienten wurden unter der mittleren Dosierung supraventrikuläre Tachykardien beobachtet (MH: 10 SVTs über maximal 15 QRS, Herzfrequenz maximal 130 /min; MZ: 2 SVTs über maximal 7 QRS, Herzfrequenz maximal 180 /min).

Dies beeinflusste unsere Bewertung der Rhythmusstörungen nicht, da die Patientin MZ nach Lown-Klassifizierung zugunsten der niedrigen Dosierung bewertet wurde und da sich bei der Patientin MH unter der niedrigen Dosierung zwei ventrikuläre Tachykardien gezeigt hatten, die unter der mittleren Dosierung nicht beobachtet wurden; dies werteten wir als wesentlicheres Ereignis, d.h. als Besserung.

Bei keinem Patienten wurden jemals Vorhofflimmern oder höhergradige AV-Blockierungen beobachtet.

3.11 Gesamturteil beim Einzelpatienten

Bei jedem einzelnen Patienten mußte zuletzt eine Entscheidung getroffen werden, ob die Verordnung einer niedrigen oder einer mittleren Dosierung vorzuziehen wäre. Unseren Weg zu einer Urteilsfindung soll die folgende Tabelle 3.10 erläutern.

Tabelle 3.10

Gesamturteil beim Einzelpatienten

Patient	Symptomatik	Klinik	Herzvolumen	RNV	LZ-EKG	Gesamturteil
JT	M	n	-	-	?	?
HB	M	-	M	M	-	M
BK	n	M	-	M	n	?
MH	n	?	M	M	M	M
SR	n	M	-	M	-	M
MZ	-	-	-	-	n	n
JK	M	n	n	-	M	?
ST	n	-	n	-	n	n
WM	M	M	M	-	-	M
VB	M	-	M	-	M	M
TG	M	?	-	-	M	M
JW	M	M	-	M	M	M
JD	M	-	n	-	M	?
AA	M	?	M	M	-	M
n Befunde sprechen für die niedrige Dosierung M Befunde sprechen für die mittlere Dosierung - gleichwertige Befunde ? widersprüchliche oder nicht verwertbare Befunde						

Für die einzelnen Bereiche wurden die folgenden Entscheidungskriterien angewandt:

Symptomatik	subjektive Präferenz oder NYHA-Graduierung
Klinik	Veränderungen der Ruheatemfrequenz (Unterschied von mehr als 5/min), des Jugularvenendruckes, der perkutorischen Lebergröße (3 cm und mehr) oder des dritten Herztones
Herzvolumen	(Bestimmung aus Röntgen-Thorax-Aufnahme) Veränderungen um mindestens zehn Relativprozent
RNV	(Radionuklidventrikulogramm) Änderung des Ruhewertes um mindestens fünf Absolutprozent
Langzeit-EKG	Lown-Klassifizierung

Von diesem Schema abweichende Wertungen wurden in den vorangegangenen Kapiteln erläutert.

Aus der Tabelle ist erkenntlich, daß ein Urteil für eine bestimmte Dosierung gefällt wurde, falls nur gleichsinnige oder indifferente Einzelbewertungen zusammentrafen.

Zusätzlich entschieden wir uns bei zwei Patienten (SR, MH) für ein Gesamturteil, obwohl keine einstimmigen Einzelbewertungen vorlagen.

Diese beiden Patienten hatten jeweils eine subjektive Präferenz für die niedrige Dosierung angegeben, die jedoch von den Patienten nicht genauer spezifiziert werden konnte, die NYHA-Graduierung zeigte keine Unterschiede. Ausschlaggebend für uns waren dann die deutlichen Ergebnisse der technischen Untersuchungen, insbesondere der Radionuklidventrikulographie. Hier zeigte sich bei beiden zweifellos eine wirksamere mittlere Dosierung (siehe Kapitel 3.9).

Bei vier Patienten konnten wir kein Gesamturteil fällen. Hierzu

sollte noch einmal die Problematik bei drei der Patienten erwähnt werden:

Bei dem Patienten JT war die antiarrhythmische Therapie umgesetzt worden.

Die beiden Patienten JK und JD müssen selbst unter der mittleren Dosierung noch als "unterdigitalisiert" betrachtet werden.

Auch die Wertung der Ergebnisse zur Patientin MZ sollte im Zusammenhang mit dem Folgenden gesehen werden:

Sie litt zusätzlich an Asthma bronchiale, das während des Beobachtungszeitraumes die Symptomatik deutlich beherrschte. Die Therapie hierzu mit oralem Theophyllin und inhalierten Beta-Stimulantien war leider nicht konstant, so daß ein wechselnder Effekt auf Klinik, Radionuklidventrikulographie und Langzeit-EKG nicht ausgeschlossen werden kann.

So ergibt sich folgendes Gesamturteil:

Bei zehn der 14 Patienten war eine Entscheidung möglich, davon bei acht zugunsten der mittleren und bei zwei Patienten zugunsten der niedrigen Dosierung. Dieses Ergebnis ist nach dem Vorzeichen-test nach Dixon signifikant ($p < 0,05$).

Zwischen den drei Gruppen konnten wir keine Unterschiede erkennen hinsichtlich zugrundeliegender Herzerkrankung, Ausmaß der Einschränkung der linkaventrikulären Funktion (szintigraphische Auswurf fraktion), neurohumoraler Status, Phasenfolge oder Begleittherapie.

3.12 Untersuchungen zur Phase 3

Wie in Kapitel 2.2 erläutert, war bei allen Patienten, bei denen die Begleittherapie nicht entscheidend bezüglich der Symptomatik der Herzinsuffizienz verändert werden mußte, eine Nachuntersuchung vorgesehen.

3.12.1

Bei vier Patienten waren nach Abschluß von Phase 2 weitergehende Maßnahmen erforderlich. So möchte ich zunächst die Umstände dieser ausgeschiedenen Patienten darlegen.

Der Patient HB ließ sich nicht zu einer weiteren Untersuchung motivieren.

Der Patient ST war während der Doppelblindphasen ohne diuretische Begleittherapie gewesen. Bei deutlichen Ödemen, die durch Digitalis nicht beeinflußt wurden, bestand eine klare Indikation für eine zusätzliche Diuretikatherapie.

Der Patient TG mußte sich zwei Wochen nach der Untersuchung zur Phase 2 einer Oberbauchoperation unterziehen. Dabei ergab sich die Diagnose eines intraluminalen Gallenblasenkarzinoms.

Der Patient JW war wie der Patient ST ohne Diuretika-Begleittherapie gewesen. Zusätzlich zum positiven Effekt der mittleren Dosierung versprachen wir uns eine weitere Verbesserung der Symptomatik durch ein Diuretikum.

Bei den restlichen zehn Patienten konnten wir die geplante Untersuchung vornehmen.

Gerechnet vom Datum der Untersuchung zur Phase 2 führten wir diese nach im Mittel fünf Monaten durch, bei einer Streubreite von eineinhalb bis neun Monaten.

Durch diese doch länger als geplanten Zeiträume hatten sich durch Erwägungen anderer behandelnder Ärzte einige Therapieänderungen ergeben, die einerseits eine Therapie gemäß unserem in Kapitel 2.2 erläuterten Schema nicht ermöglichte und andererseits eine zusammenfassende Bewertung der Gruppe kaum sinnvoll erscheinen lassen.

So möchte ich die einzelnen Patienten kasuistisch erläutern, ohne Angabe von statistischen Ziffern. Alle Einzelbefunde sind in den Tabellen 3.11 bis 3.13 zusammengestellt.

Den Patienten JT konnten wir nach siebeneinhalb Monaten untersuchen. Bei ihm war die Therapie entscheidend geändert worden. So bekam dieser Patient zusätzlich Captopril (75 mg/die), die antiarrhythmische Therapie war auf Tocainid (1200 mg/die) umgesetzt worden. Die Serumdigoxinkonzentration lag mit 1,0 nmol/l zwischen den erzielten Werten der beiden Doppelblindphasen.

Die Symptomatik beurteilten wir nach der NYHA-Klassifizierung unverändert, jedoch schilderte der Patient paroxysmale Dyspnoe mehrmals pro Nacht, subjektiv fühlte er sich auch deutlich schlechter.

Ebenso beurteilten wir die Klinik eher schlechter, da ein erhöhter Jugularvenendruck und ein deutlicher dritter Herzton zu finden war.

Das Standardlabor zeigte eine grenzwertig erniedrigte Serumka-

liumkonzentration, sonst keine Pathologika oder auffallende Veränderungen.

Im Ruhe-EKG fand sich ein neu aufgetretener AV-Block ersten Grades.

Aus den Röntgenaufnahmen ergab sich ein eindeutig verkleinertes Herz, pulmonale Stauungszeichen waren nicht mehr vorhanden.

Mittels Radionuklidventrikulogramm in Ruhe fand sich eine wesentlich verbesserte Auswurf fraktion.

Das Ergebnis des Langzeit-EKGs ist aufgrund der Umsetzung der antiarrhythmischen Therapie nicht verwertbar.

Zusammenfassend ergibt sich, daß die technisch ermittelten hämodynamischen Daten einerseits eine eindeutige Besserung ergeben, Symptomatik und Klinik jedoch eher eine Verschlechterung. Da der Patient zusätzlich den ACE-Hemmer Captopril einnahm und die antiarrhythmische Therapie nicht konstant war, lassen sich diese für sich schon widersprüchlichen Daten kaum in Bezug auf eine Digitaliswirksamkeit bewerten.

Die Patientin BK konnten wir nach neun Monaten untersuchen. Sie hatte bei einer Digoxindosis, die in etwa der niedrigen Phase entsprach, eine niedrigere, an der unteren Grenze des therapeutischen Bereiches liegende Serumdigoxinkonzentration von $0,6 \text{ nmol/l}$. Zusätzlich nahm die Patientin nach Bedarf ein bis zweimal pro Woche Chlorthalidon ein (50 mg Einzeldosis).

Subjektiv fühlte sich die Patientin besser, wir stufen die Patientin nach NYHA in Klasse I ein, was der (diesbezüglich besser bewerteten) niedrigen Dosierung entsprach.

Klinisch hatte sie sich jedoch deutlich verschlechtert, bei einer Gewichtszunahme von sechs Kilogramm, erhöhter Atemfrequenz, perkutorisch vergrößerter Leber und deutlicher Ödembildung.

Im Standardlabor fiel ein grenzwertig erhöhtes Hämoglobin auf,

sonst keine Pathologika, wie auch ein unverändertes Ruhe-EKG.

Im Röntgenbild hatte das Herzvolumen deutlich zugenommen, es fanden sich Zeichen einer pulmonalen Stauung.

Die Auswurffraktion im Radionuklidventrikulogramm war wesentlich schlechter als unter der mittleren Dosierung, sie war auch fünf Absolutprozent unter den Wert der niedrigen Dosierung gefallen.

Ein alarmierender Befund ergab sich aus dem Langzeit-EKG. So zeigte sich bei über 20 000 polymorphen ventrikulären Extrasystolen eine Bigeminuskonfiguration über Stunden. Dies bedeutet eine klare Verschlechterung, trotz der unveränderten Lown-Klassifizierung.

Somit spricht die Verschlechterung der hämodynamischen Parameter trotz zusätzlicher Diuretika-einnahme bei einer niedrigen Digitalisdosis für eine mittlere Dosierung. Allerdings haben wohl auch die massiven ventrikulären Rhythmusstörungen zur Verschlechterung beigetragen. So sollte erwähnt werden, daß nach Phase 3 eine Stabilisierung durch eine antiarrhythmische und eine regelmäßige diuretische Therapie (bei gleichzeitig höherer Serumdigoxinkonzentration unter gleicher Dosis) erreicht wurde.

Die Patientin MH untersuchten wir nach zweieinhalb Monaten.

Die Digoxindosis entsprach der mittleren Dosierung, die Begleittherapie war konstant geblieben.

Symptomatisch hatte sich die Patientin bezüglich fast aller Parameter deutlich verschlechtert, sie war schon in Ruhe leicht dyspnoisch.

Die Klinik zeigte mit erhöhter Atemfrequenz und Jugularvenendruck, jedoch weniger Ödemen keine eindeutigen Veränderungen.

Im Standardlabor fiel eine neu aufgetretene leichte Erhöhung

der Gamma-GT bei grenzwertigem Bilirubin, im Ruhe-EKG eine verlängerte relative QT-Zeit auf.

Das Herz war im Röntgenbild deutlich größer geworden, im RNV entsprach die Auswurffraktion dem (schlechteren) Wert der niedrigen Dosierung, eine gleichsinnige Bewertung ergab sich für das Langzeit-EKG in Bezug auf die Lown-Klassifizierung.

All diese Befunde lassen insgesamt auf eine Verschlechterung schließen, obwohl die Therapie der besser bewerteten mittleren Dosierung entsprach. So muß bei dieser Patientin insbesondere aufgrund des Gesamteindrucks der Verdacht auf eine Progression der Grunderkrankung geäußert werden.

Den Patienten SR untersuchten wir nach viereinhalb Monaten. Bei ihm entsprach die Digoxindosis der mittleren Dosis, die Serumdigoxinkonzentration war allerdings niedriger. Entscheidend war jedoch das Absetzen der Therapie mit Captopril.

Symptomatisch war der Patient unverändert, subjektiv fühlte er sich jedoch besser.

Die klinische Untersuchung ergab eher eine Verschlechterung bei deutlichem dritten Herzton, höherem Jugularvenendruck und ausgeprägten Ödemen.

Im Standardlabor fiel eine erniedrigte Serum-Natriumkonzentration auf; diese mag im Zusammenhang mit der Diuretikatherapie zu betrachten sein, jedoch bei der gleichzeitig zu beobachtenden eher niedrigen Serum-Kaliumkonzentration ist eine Deutung in Richtung Verdünnungshyponatriämie bei Herzinsuffizienz und Ödembildung möglich.

Das röntgenologische Herzvolumen hatte deutlich zugenommen, wie auch die Auswurffraktion im RNV eher niedriger war.

Das Langzeit-EKG war unverändert.

Bei gleichzeitigem Absetzen von Captopril und Reduktion der

Serumdigoxinkonzentration können diese insgesamt als Verschlechterung zu deutenden Befunde nicht im Rahmen der Fragestellung unserer Studie gedeutet werden.

Die Patientin MZ untersuchten wir nach fünf Monaten.

Bei ihr waren die antiarrhythmische Therapie von Propafenon auf Flecainid (200 mg/die) umgesetzt und die Methylxanthine durch Fenoterol (in Sprayform, bei Bedarf) ersetzt worden, die Digitalistherapie entsprach der mittleren Dosierung.

Bei unsystematischen Veränderungen der Symptomatik beurteilten wir die Patientin bezüglich der NYHA-Graduierung als unverändert, was auch ihrer subjektiven Beurteilung entsprach.

So war auch die Klinik, Herzvolumen und Auswurf fraktion unverändert, Labor und Ruhe-EKG waren unauffällig.

Das Langzeit-EKG sollte wegen der Therapieänderung hier nicht bewertet werden.

Im Vordergrund der Beschwerden stand bei dieser Patientin eine chronische obstruktive Lungenerkrankung, die auch eindeutig die Symptomatik und das subjektive Befinden beherrschte. So dürften die als paroxysmale nächtliche Dyspnoe geschilderten Beschwerden, die zugenommen hatten, auch hierauf zurückzuführen zu sein. Inwieweit die Umsetzung der antiasthmatischen Therapie die Symptomatik der Herzinsuffizienz veränderte, läßt sich kaum festlegen, besonders da sich die tägliche Dosis der Beta-Sympathomimetika je nach Bedarf änderte.

Eine Aussage über einen Digitaliseffekt ist somit nicht möglich.

Den Patienten JK konnten wir nach sieben Monaten untersuchen.

Seine Therapie hatte sich folgendermaßen verändert: aus uns unbekannten Gründen nahm der Patient zusätzlich 100 mg/die Metoprolol ein. Darüberhinaus war seine Digoxindosis aufgrund eines Mißverständnisses seinerseits mit 0,80 mg/die überhöht. Durch diese Dosis allerdings erreichte die Serumdigoxinkonzentration annähernd die Zielkonzentration für die mittlere Dosierung. Wie in Kapitel 3.1 erläutert, gehörte dieser Patient zu jenen, die für die Digoxinzielkonzentrationen höhere Dosierungen benötigt hätten, als uns mit der Studienmedikamentation zur Verfügung gestanden hatte.

Symptomatisch hatte sich der Patient allerdings bezüglich fast aller Parameter deutlich verschlechtert, insbesondere klagte er über eine Belastungsdyspnoe schon in der Ebene, dies stand auch subjektiv für ihn im Vordergrund.

Die körperlichen Untersuchungsbefunde waren in etwa gleichgeblieben, auffallend war jedoch die Größenzunahme der Leber.

Im Standardlabor fiel ein grenzwertig niedriges Kalium auf, die Gamma-GT war weiterhin erhöht; das Ruhe-EKG war unauffällig.

Im Röntgenbild hingegen hatte das Herz deutlich an Größe abgenommen, auffallend die extreme Zunahme der Auswurffrac-tion im RNV; sie lag mit 58 % im Normalbereich.

Das Langzeit-EKG, das aufgrund der hohen Digoxindosis bei gleichzeitig niedriger Serum-Kaliumkonzentration wichtige Befunde erbracht hätte, war aufgrund eines technischen Defektes nicht aufgezeichnet worden.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Entwicklung des Herzvolumens und der Auswurffrac-tion als eindeutige Besserung zu betrachten sind. Inwieweit die verschlechterte Symptomatik, insbesondere die Belastungsdyspnoe im Zusammenhang mit seiner unveränderten, erheblichen Adipositas zu deuten ist, läßt sich ebenso

wie der Effekt der Betablockertherapie kaum quantifizieren.

Man kann jedoch festhalten, daß die verbesserte Hämodynamik für eine höhere Digoxindosierung spricht.

Den Patienten WM untersuchten wir aufgrund eines bevorstehenden längeren Auslandsaufenthaltes schon nach eineinhalb Monaten, dabei hatten sich keine Therapieänderungen ergeben, die Digitalismedikamentation entsprach der mittleren Dosis.

Die Untersuchungsbefunde waren insgesamt unverändert, ein dritter Herzton war allerdings nicht mehr auskultierbar, die Auswurf-fraktion hatte deutlich zugenommen.

So spricht diese Stabilisierung, wie die Aussagen zu den Doppelblindphasen, klar für eine mittlere Dosierung.

Den Patienten VB untersuchten wir nach sechs Monaten. Seine Digoxindosis und Serumdigoxinkonzentration lagen zwischen den Größen der niedrigen und mittleren Dosierung. Die Begleittherapie war insgesamt unverändert.

Symptomatisch hatte sich der Patient verbessert, so hatten Belastungsdyspnoe, Müdigkeit und Kraftlosigkeit abgenommen, wir stuften ihn nach NYHA besser, d.h. in Klasse II ein, auch subjektiv fühlte sich der Patient besser.

Die Klinik ergab bei leicht abgenommener Atemfrequenz keine eindeutigen Veränderungen, das Labor und Ruhe-EKG waren unauffällig.

Im Röntgenbild hatte das Herzvolumen abgenommen, die Auswurf-fraktion war unverändert.

Schlechter als bei der mittleren Dosierung fiel das Langzeit-EKG aus, wo eine mehrfache Zunahme der Anzahl der ventrikulären Extrasystolen registriert wurde. Nach der Lown-Klassifizierung

ergab sich ebenfalls eine Verschlechterung, das Ergebnis war jedoch besser als bei der niedrigen Dosierung.

Zusammenfassend läßt sich einerseits eine Stabilisierung hämodynamischer Parameter erkennen, die im Vergleich zu den Befunden unter der niedrigen Dosierung für eine höhere Digitalisdosis sprechen. Andererseits kann man aus der Verschlechterung des Langzeit-EKG-Befundes im Vergleich zur mittleren Dosierung einen positiven Digitaliseffekt herleiten.

Den Patienten JD untersuchten wir nach viereinhalb Monaten.

Die Digoxin- wie auch die Begleittherapie entsprach der unter mittlerer Dosierung, die Serumdigoxinkonzentration lag wiederum im unteren therapeutischen Bereich.

Der Patient fühlte sich deutlich besser, für ihn stand im Vordergrund das Verschwinden von pektanginösen Beschwerden und Palpitationen. So beurteilten auch wir die Symptomatik insgesamt besser mit NYHA-Klasse I.

Die Klinik war unverändert, wie auch Herzvolumen und Auswurf-fraktion, die mit 20 % weiterhin massiv eingeschränkt war.

Das Standardlabor und das Ruhe-EKG waren unauffällig.

Das Ergebnis des Langzeit-EKGs entsprach dem der niedrigen Dosierung, zu beachten ist allerdings, daß die Unterschiede zur mittleren Dosierung nach Lown von einem Couplet abhängig gewesen waren.

Diese insgesamt wenig veränderten Befunde lassen bei der weiterhin subtherapeutischen Serumdigoxinkonzentration kaum Rückschlüsse über Wirksamkeitsbeziehungen von Digitalis zu. So sollte erwähnt werden, daß geplant war, zu Anfang der Phase 3 die Digoxindosis so zu erhöhen, daß in etwa die Zielkonzentration der mittleren Dosierung erreicht wird. Da wir bei der dazu anberaumten ambulanten Kontrolle bei noch unveränderter Dosis eine deut-

lich höhere Serumdigoxinkonzentration von 2,1 nmol/l feststellten, ließen wir die Therapie unverändert. Für diese wechselnden Serumdigoxinkonzentrationen bei gleicher Dosis fand sich keine Erklärung.

Den Patienten AA untersuchten wir nach drei Monaten.

Er hatte von uns für den gesamten Zeitraum Placebo erhalten (bei unveränderter Begleittherapie), da sich besonders unter der mittleren Dosierung normale Werte für die Auswurffraktion im RNV ergeben hatten, in Phase 0 hatte sie noch 40 % betragen (Messung durch Herzkatheter). So mußten Zweifel an der Chronizität der Herzinsuffizienz geäußert werden.

Bei der Untersuchung fühlte der Patient sich subjektiv besser, dies bezog sich vor allem auf die abgenommene Müdigkeit. Symptomatisch stuften wir ihn nach NYHA I ein, bei insgesamt leichter Verbesserung einiger Einzelbefunde, die Belastungsdyspnoe hatten wir nach unserem Chiffrierschema unverändert eingestuft.

Klinisch fiel eine erhebliche Gewichtszunahme auf, bei ansonsten kaum veränderten Befunden.

Das Standardlabor war unauffällig, Ruhe-EKG und röntgenologisches Herzvolumen unverändert.

So imponierte ein Abfall der Auswurffraktion um etwa 20 Absolutprozent zur mittleren wie auch zur niedrigen Dosierung.

Das Langzeit-EKG hatte sich nach Lown durch die Polymorphie der ventrikulären Extrasystolen deutlich verschlechtert, deren Anzahl war allerdings weiterhin sehr gering.

Zusammengefaßt spricht bei ansonsten geringen Veränderungen der deutliche Abfall der Auswurffraktion unter Placeboeinnahme klar für eine Wirksamkeit von Digitalis, im Dosisvergleich für eine bessere Wirksamkeit der mittleren Dosierung.

3.12.3

Zusammenfassung der Ergebnisse zur Phase 3

Vier Patienten schieden nach Abschluß von Phase 2 aus (HB, ST, TG, JW).

Fünf Patienten konnten wir bei unveränderter Begleittherapie untersuchen:

- MH trotz Therapie mit mittlerer Dosierung deutliche Befundverschlechterung; Verdacht auf Progression der Grunderkrankung
- WM Bestätigung der Überlegenheit der mittleren Dosierung
- VB bei Therapie mit zwischen niedrig und mittel liegender Dosierung Zeichen für eine bessere Wirksamkeit der mittleren Dosierung
- JD bei weiterhin subtherapeutischer Serumdigoxinkonzentration keine Änderung der Befunde
- AA deutliche Verschlechterung unter Placebo, spricht für mittlere Dosierung

Fünf Patienten hatten bei der Untersuchung eine veränderte Begleittherapie:

- JT zusätzlich Captopril-Therapie, deshalb keine Aussage zur Digitaliswirksamkeit möglich
- BK zusätzliche leichte Diuretika-Therapie bei niedriger Digitalisdosierung; dabei deutliche Verschlechterung der Befunde; dies spricht für eine bessere Wirksamkeit der mittleren Dosierung
- SR allgemeine Befundverschlechterung bei einer Serumdigoxinkonzentration zwischen niedrig und mittel; da jedoch

- Captopril-Therapie abgesetzt, keine⁴ zuverlässige Aussage zur Wirksamkeit von Digitalis möglich
- MZ bei unveränderten Befunden und Umsetzung der antiarrhythmischen und antiasthmatischen Therapie ist keine Aussage zur Digitaliswirksamkeit möglich
- JK bei zusätzlicher Betablockertherapie und deutlich höherer Serumdigoxinkonzentration zwar symptomatisch eher verschlechtert, aber deutlicher Anstieg der Auswurf fraktion; spricht für bessere Wirksamkeit einer höheren Digoxindosis

4.1 Methodik

Ziel unserer Untersuchung war eine Einschätzung der Kosten-Nutzen-Relation von zwei unterschiedlichen Digoxindosierungen. Diese verglichen wir bei 14 Patienten in einer Doppelblind-Cross-over Studie, der eine individuell dosierte dritte Phase nachgeschaltet war.

Als Kosten definierten wir die unerwünschten, als Nutzen die erwünschten Wirkungen des Digoxins. Dabei sollte diese Therapie klar indiziert sein. Dies dürften wir durch unsere Ein- und Ausschlusskriterien sichergestellt haben (Erdmann, 1984/II).

Faßt man die Kosten im engeren Sinne als finanziellen Aufwand auf, so sind diese äußerst gering; so wäre für die niedrige Dosierung in unserer Studie von 0,2 mg/die Acetyldigoxin 0,08 bis 0,15 DM, für die mittlere Dosierung das Doppelte aufzuwenden (Anonym, 1983).

Kosten im Sinne von unerwünschten Wirkungen lassen sich anhand von Ruhe- und Langzeit-EKG und insbesondere durch eine Anamnese der extrakardialen Nebenwirkungen erfassen (Smith und Braunwald, 1984). Klare anamnestische Hinweise für eine Digitalisüberdosierung fanden wir nur bei einer Patientin, die vorzeitig aus der Studie ausschied (siehe Kapitel 3.2). Auch im Ruhe-EKG zeigten sich keine auf die Wirkung von Herzglykosiden zurückzuführende Störungen der Reizleitung, Erregungsausbreitung und Rückbildung. Somit stützten wir uns auf die Ergebnisse des Langzeit-EKGs. Hierbei ergeben sich folgende Probleme:

Eine Beurteilung kann schwierig sein, wenn gegensinnige Veränderungen bezüglich Qualität und Quantität beobachtet werden. Dies wäre zum Beispiel der Fall, wenn bei einem Patienten ein Ver-

schwinden von ventrikulären Tachykardien bei gleichzeitiger erheblicher Vermehrung polymorpher, ventrikulärer Extrasystolen auftreten. Die dadurch erfolgte Verbesserung bezüglich der Lown-Klassifizierung läßt sich kaum in einer klinischen Wertung aufrecht halten. Dieser Fall trat jedoch nicht auf. Wir konnten deshalb die Einteilung nach Lown benutzen, die wir allerdings in zwei Fällen korrigierten (siehe Kapitel 3.10).

Das für eine signifikante Änderung notwendige Ausmaß einer quantitativen Reduktion von Rhythmusstörungen ist in der Literatur mehrfach beschrieben (Michaelson et al., 1980; Morganroth et al., 1978; Sami et al., 1980). Es bleibt jedoch unklar, ob zum Beispiel eine Abnahme um 80% im umgekehrten Fall einer Zunahme von 400% gleichzustellen ist, eine Konstellation, die bei der Bewertung von Ergebnissen aus einer randomisierten cross-over Studie entsteht.

Schwierigkeiten bereitet auch die Erfassung seltener unerwünschter Wirkungen (Melmon, 1980). So müssen Herzglykoside als mögliche Ursache für schwere ventrikuläre Rhythmusstörungen (Theisen, 1983) mit entsprechend hoher Letalität angesehen werden (Follansbee et al., 1980). Zur Erfassung dieses Risikos kann das Langzeit-EKG beitragen (Lown et al., 1980), jedoch muß bei einer auf 24 Stunden begrenzten Aufzeichnungsdauer mit einer Spontanvariabilität gerechnet werden (Morganroth et al., 1978; Michaelson et al., 1980), die eindeutige prognostische Aussagen nicht zuläßt.

Auf der anderen Seite gehört eine Prognosebeeinflussung im positiven Sinne zu den Nutzen einer Therapie. Aufgrund der kurzen, auf circa ein halbes Jahr begrenzten Beobachtungsdauer sind hierzu keine Rückschlüsse möglich.

Man kann jedoch davon ausgehen, daß Ergebnisse einer sechs-

wöchigen auf eine chronische Therapie übertragbar sind, da eine Tachyphylaxie für Herzglykoside ausgeschlossen werden kann (Arnold et al., 1980; Dobbs et al., 1977; Kleimann et al., 1978; Werdan et al., 1984).

Akzeptiert man nach diesen Überlegungen unsere Studie als Annäherung an die klinische Realität, so stellt sich die Frage, wie man die einzelnen Größen qualitativ und quantitativ erfassen kann und wie man diese miteinander in Beziehung setzen kann.

So bietet das klinische Syndrom der Herzinsuffizienz viele Erscheinungsbilder, die zum Teil von der Ätiologie der Herzerkrankung, zum Teil von Begleiterkrankungen, vom Alter des Patienten und in unserer Studie insbesondere auch von einer Begleittherapie geprägt sind. So lassen sich Symptome einer Linksherz- von einer Rechtsherzinsuffizienz abgrenzen, die man wiederum jeweils in Vorwärts- und Rückwärtsversagen auftrennen kann (Braunwald, 1984). Eine umfassende quantitative Erfassung des Schweregrades einer Herzinsuffizienz ist dabei kaum möglich, so können insbesondere nichtinvasive Untersuchungsmethoden nur Teilaspekte beleuchten.

So bietet das Radionuklidventrikulogramm eine sehr exakte Bestimmung einer linksventrikulären Auswurffraktion (Wackers et al., 1979; Silber et al., 1980; Borer et al., 1984), jedoch ist deren Absolutwert nicht nur von relativ konstanten Einflußgrößen abhängig (Herzerkrankung als solche, Klappenfunktion) sondern auch von Variablen (Vor- und Nachlast, Rhythmus, Koronarperfusion), wodurch Veränderungen beobachtet werden können, die nicht mit dem klinischen Schweregrad parallel gehen müssen (Franciosa et al., 1981).

Eine Bestimmung der Belastbarkeit ist einerseits in der Anamnese ein Maß für den Schweregrad der Herzinsuffizienz (Criteria

Committee of the NYHA, 1973)), andererseits wird sie - durch Ergometrie gemessen - als gute Prüfgröße angesehen (Engler et al., 1982). Jedoch ist diese Bestimmung der maximalen Belastbarkeit für einen Herzkranken etwas ungewohntes - Patienten geben oft an, daß sie gerade solche Anstrengungen vermeiden - und sie ist sehr von der Motivierbarkeit des Patienten abhängig. In Bezug auf unsere Studie ist zusätzlich zu bedenken, daß wir zum Zweck der Vergleichbarkeit der Auswurffraktion unter Belastung die Patienten bei der zweiten Untersuchung auf die gleiche Belastungsstufe wie bei der ersten bringen wollten, unabhängig von der uns unbekannten, randomisierten Reihenfolge der Glykosiddosierungen. Deshalb dürfen die geringen Unterschiede der maximalen Belastungsstufen bei unseren Patienten nicht überbewertet werden.

Schwierigkeiten bereitet auch eine Bewertung der belastungsinduzierten Änderungen der Auswurffraktion. Diese scheinen mehr von der Grunderkrankung als vom Schweregrad der Herzinsuffizienz abhängig zu sein. So fanden andere Untersucher, daß es bei Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung unter Belastung eher zu einer Abnahme der Auswurffraktion kommt, während es bei Patienten mit einer Kardiomyopathie eher zu einer Zunahme oder keiner Änderung kommt (Schoolmeester et al., 1981; Higginbotham et al., 1984). Das uneinheitliche Verhalten der Auswurffraktion in unserer Studie läßt sich allerdings nur teilweise mit diesen Ergebnissen in Einklang bringen, andere Untersucher verneinen die Möglichkeit von Rückschlüssen auf die Grunderkrankung (Port et al., 1981; Hecht et al., 1982). Iskandrian und Mitarbeiter (1983) erweiterten die Liste der beeinflussenden Faktoren beträchtlich.

Von diesen Überlegungen ausgehend bewerteten wir in erster Linie die Veränderungen der Auswurffraktion in Ruhe, wobei die kritische Grenze mit fünf Absolutprozent Zu- oder Abnahme den

Angaben in der Literatur entspricht (Wackers et al., 1979). Die Veränderungen unter Belastung bewerteten wir nur bei einem Patienten im Zusammenhang mit weiteren Daten (Patient SR, siehe Kapitel 3.9).

Die weiteren zur Erfassung der Wirksamkeit angewandten Methoden entsprachen der üblichen klinischen Praxis (Harlan et al., 1977). Voraussetzung für eine Bewertung der Symptomatik, der Klinik und des Thorax-Röntgenbildes war die doppelblinde Struktur der Studie. Nur so lassen sich Probleme der Reproduzierbarkeit (zum Beispiel für die NYHA-Graduierung: Goldman et al., 1981) oder der Spontanvariabilität dieser "weichen" klinischen Daten begrenzen.

Zusätzlich zu diesen als Standardmethoden zu bezeichnenden Parametern wollten wir Informationen zum Funktionszustand diverser neuro-humoraler Systeme erhalten.

So ist in der Literatur mehrfach dokumentiert, daß im Plasma zirkulierende Katecholamine als Maß für die Aktivität des sympathischen Nervensystems (Thomas et al., 1978) bei herzinsuffizienten Patienten erhöht sind (Chidsey et al., 1965; Thomas et al., 1978; Levine et al., 1982; Francis et al., 1982), ebenso kann die Plasma-Renin-Aktivität erhöht sein (Brown et al., 1970; Levine et al., 1982). Mit dieser hängt eng die Produktion von Aldosteron in der Nebennierenrinde zusammen (Davis, 1962; Siegenthaler et al., 1982).

Für die Abnahme von Blut zur Bestimmung von Noradrenalin und der Plasma-Renin-Aktivität werden im allgemeinen Standardbedingungen formuliert: der Patient sollte für etwa eine Stunde liegen (Levine et al., 1982) bei schon liegender Venenkanüle. Aus Praktikabilitätsgründen nahmen wir dieses Blut schon nach 15 Minuten Sitzen, sofort nach der Venenpunktion ab. Durch die verkürzte

Ruhezeit sollten die Absolutwerte gegebenenfalls in ihrer Höhe kritisch gesehen werden, durch die Blutentnahme sofort nach der Punktion werden im Vergleich zur Venenkanüle, die eine halbe Stunde vorher gelegt wurde, keine erhöhten Werte für Noradrenalin gefunden (Robertson et al., 1979). So erhofften wir, durch die in unserer Studie eingehaltenen Bedingungen Werte zu erhalten, die zumindest einen intraindividuellen Vergleich zulassen.

Die Meßmethoden zu diesen speziellen Laborparametern entsprechen den Angaben in der Literatur (Peuler et al., 1977; Haber et al., 1969; Vecsei et al., 1972).

Unter Berücksichtigung aller oben erwähnten Einwände zur Methodik kann man feststellen, daß die Studie in der Lage war, eine klinisch relevante Antwort zur Frage des Vergleichs der Kosten-Nutzen-Beziehung zweier Digoxindosierungen zu geben.

Andere Untersuchungen zu diesem Thema sind nicht beschrieben.

4.2 Ergebnisse

Die von uns untersuchte Gruppe von Patienten umfaßte hauptsächlich Männer; sie waren bei einem Median von 54 Lebensjahren im Vergleich zu den typischen mit Herzglykosiden behandelten Patienten eher jünger und bei einer mittleren Auswurfraction von etwa 30 % schwerer herzkrank (Fleg et al., 1984). Dies mag unter anderem an der geforderten Voruntersuchung des Herzkatheters liegen, der als diagnostische Maßnahme gerade bei jüngeren und schwerer Herzkranken indiziert ist und auch vermehrt durchgeführt wird.

Auffallend war weiterhin, daß als Grunderkrankung die eher seltenere dilatative Kardiomyopathie überwog (McKee et al., 1971;

McFate Smith, 1985); dies kann auch daran gelegen haben, daß wir jene herzinsuffizienten Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung nicht in Betracht zogen, bei denen eine deutliche Einschränkung der Auswurffrac tion in erster Linie auf größere akinetische Regionen des Herzmuskels (nach größeren Myokardinfarkten keine Seltenheit) oder auf aneurysmatische Veränderungen beruhte.

Die Randomisierung war erfolgreich. Die während der Studie ausgeschiedenen Patienten verursachten somit keine einseitige Verteilung, d.h. jeweils eine Hälfte der Patienten erhielt die beiden Dosierungen in jeweils einer der zwei möglichen Reihenfolgen.

Im Mittel erreichten wir durch die Digoxindosierungen die Zielgrößen für die Serumdigoxinkonzentrationen. So wurde für die niedrige Dosierung 1,0 nmol/l angestrebt und 0,8 erreicht, für die mittlere Dosierung 1,7 nmol/l bei beabsichtigten 2,0 nmol/l. Die Einzelwerte jedoch waren weit gestreut, so lagen die Serumdigoxinkonzentrationen bei dem Patienten JW deutlich darüber, andererseits bei JD und JK sogar bei mittlerer Dosierung unter der Zielkonzentration für Niedrig, d.h. unterhalb des üblichen therapeutischen Bereiches. Bei JK hatte sich dies schon in der Vorphase angedeutet, für ihn hatten wir einen wesentlich höheren Glykosidbedarf ermittelt, als uns zur Verfügung stand; die Ergebnisse aus Phase 3 verdeutlichen dies zusätzlich (siehe Kapitel 3.12.2). Inwieweit bei JD eine fehlerhafte Tabletteneinnahme oder andere Faktoren für die niedrigen Serumkonzentrationen verantwortlich sind, bleibt unklar. Interessant ist allerdings, daß bei beiden Patienten kein Gesamturteil möglich war.

Durch diese Streuungen der Serumdigoxinkonzentrationen wird

deutlich, daß wir uns zwar an Konzentrationen orientierten, jedoch beim Einzelpatienten zwei verschiedene Dosierungen verglichen. Ein Vergleich zweier Konzentrationen hätte ein mehrfaches Messen zur genauen Einstellung der Konzentration erfordert; dies ist bei einer doppelblind strukturierten Studie nur mit erheblichem Aufwand möglich und bei einer beabsichtigten Phasendauer von sechs Wochen kaum zu verwirklichen.

Man kann davon ausgehen, daß durch dieses Vorgehen ein etwaiger Wirkungsunterschied eher unterschätzt wird. Es entspricht auch mehr der klinischen Praxis, hier erfolgt im allgemeinen die Verordnung einer Dosis anhand weniger Serumdigoxinkonzentrationsbestimmungen.

Insgesamt fanden sich im Mittel wenig Unterschiede bei den Untersuchungsbefunden.

Die Erhöhung des systolischen und des diastolischen Blutdruckes unter der mittleren Dosierung kann man sowohl einer positiven Inotropie wie auch einer direkten vasokonstriktorischen Wirkung der Herzglykoside zuordnen (Ross et al., 1960).

Die statistisch grenzwertige Verringerung von Atemfrequenz und röntgenologischem Herzvolumen können als Anzeichen einer Verbesserung der Arbeitsbedingungen des Herzens gedeutet werden und sprechen somit für eine bessere Wirksamkeit einer mittleren Digitalisdosierung.

Keine systematischen Veränderungen hatten sich bei unseren speziellen Laborparametern ergeben.

So fanden sich für Noradrenalin unter beiden Dosierungen im Mittel erhöhte Serumkonzentrationen, bei leichtem, allerdings nicht signifikanten Abfall unter der mittleren Dosierung. Eine Erhöhung der Katecholamine im Plasma bei Herzinsuffizienz, ins-

besondere von Noradrenalin und Dopamin, ist in der Literatur mehrfach beschrieben (Chidsey et al., 1965; Thomas et al., 1978; Levine et al., 1982; Francis et al., 1982; Francis, 1985). Dies bestätigt auch unser Ergebnis. Levine und Mitarbeiter hatten zusätzlich aus ihren Ergebnissen geschlossen, daß der Schweregrad einer Herzinsuffizienz anhand der Katecholaminserumkonzentrationen eingeteilt werden kann; Francis und Mitarbeiter beurteilten Noradrenalin als einen besseren Parameter für die Herzinsuffizienz als die invasiven und nichtinvasiven Standard-Testmethoden in Ruhe; Thomas und Mitarbeiter fanden eine Korrelation mit in erster Linie systolischen Zeitintervallen, die wir allerdings nicht untersuchten. Cohn (et al., 1984) beschrieb sogar Noradrenalin als Parameter für die Prognose von herzinsuffizienten Patienten. Letzteres war nicht Gegenstand unserer Untersuchung, und wir konnten keine Schlüsse von Noradrenalinkonzentrationen auf den Schweregrad der Herzinsuffizienz von unseren Patienten ziehen. Darüberhinaus kritisierte Chatterjee (et al., 1985/II) die niedrigen Korrelationskoeffizienten der genannten Studien, er selbst fand in einer eigenen Studie keine Korrelation mit hämodynamischen Parametern.

So sollten wegen fehlenden signifikanten Veränderungen der Noradrenalinkonzentrationen nicht zuletzt auch aufgrund der nicht vollständig eingehaltenen Standardbedingungen für die Abnahme der Serumproben (siehe Kapitel 4.1) keine Aussagen zur Wirksamkeit verschiedener Digoxindosierungen gemacht werden.

Als weiteren neurohumoralen Faktor bestimmten wir die Plasma-Renin-Aktivität. Auch hier fanden wir sowohl für die Absolutwerte wie auch für die auf die Natrium-Ausscheidung normierten Relativwerte keine systematischen Veränderungen; bei sechs der 14 Patienten waren die Werte über die Norm erhöht (Sealey et al., 1972).

Dagegen beschrieb Levine (1982) eine signifikante Erhöhung der Aktivität bei herzinsuffizienten Patienten, jedoch fand er keine Korrelation mit dem Schweregrad und verschiedenen hämodynamischen Parametern. Dzau und Mitarbeiter (1981) beschrieb eine Erhöhung der Plasma-Renin-Aktivität im akuten Stadium der Dekompensation einer Herzinsuffizienz. Bei Rekompensation kehrte das Renin wieder auf normale Werte zurück, unabhängig vom Schweregrad der Herzinsuffizienz und den gemessenen hämodynamischen Parametern. Darüberhinaus wird auch besonders die Plasma-Renin-Aktivität durch eine diuretische und vasodilatatorische Begleittherapie beeinflusst (Chatterjee et al., 1985/II). So nahm der Patient mit der höchsten Aktivität zusätzlich Captopril, Furosemid und Spirolakton ein (SR), die Patienten ohne diuretische Therapie hatten die niedrigsten Werte (ST, BK und teilweise JW). Die von Covit und Mitarbeiter (1983) beschriebene Suppression des Renin-Angiotensin-Systems durch Digoxin konnten wir durch Dosisänderungen nicht in ähnlichem Maße provozieren. So bleibt bei insgesamt nur teilweise erhöhten Plasma-Renin-Aktivitäten die Bewertung unserer Ergebnisse unklar; ein Einfluß der nicht ganz den Standardbedingungen entsprechenden Probenentnahme kann nicht ausgeschlossen werden; somit können diese Ergebnisse nichts zur Bewertung einer Dosis-Wirkungsbeziehung beitragen.

Ähnliches ergab sich für die Aldosteron-Ausscheidung.

Sie war am niedrigsten bei Patienten ohne diuretische Begleittherapie, bei ihnen lagen die auf die Kaliumausscheidung bezogenen Relativwerte an der unteren Normgrenze (BK, ST, JW), dagegen bei Patienten mit Diuretikatherapie eher höher, bei fünf Patienten in beiden Phasen über die Norm erhöht, bei drei in jeweils einer Phase.

Vergleicht man die Plasma-Renin-Aktivität mit der Aldosteron-Ausscheidung, so läßt sich eine signifikante positive Korrelation

dieser Parameter feststellen ($p = 0,05$). Dies entspricht den derzeit anerkannten Vorstellungen über die Regulation der Aldosteron-Produktion; so wird das Renin-Angiotensin-System zwar als Hauptfaktor betrachtet, jedoch wird Aldosteron auch durch direkt an der Nebennierenrinde angreifende Stimuli wie ACTH, Kalium und Natrium reguliert (Siegenthaler et al., 1982).

Zusammenfassend läßt sich zu diesen speziellen Laborparametern sagen, daß unsere Ergebnisse einerseits mit den heutigen Vorstellungen zur Kinetik dieser Faktoren in Einklang zu bringen sind, andererseits aber konnten sie keine Erkenntnisse zu unserer Fragestellung beisteuern, da eine Korrelation zum Schweregrad einer Herzinsuffizienz (im Sinne einer Korrelation mit hämodynamischen Parametern) für diese Faktoren in der Literatur nicht gesichert ist.

Einer der wichtigsten Parametern um die "Kosten" einer Digitalistherapie abzuschätzen, war das Langzeit-EKG. So fanden wir bei drei Patienten vermehrt Rhythmusstörungen unter der mittleren Dosierung, bei sechs jedoch unter der niedrigen. Klassischerweise werden allerdings Arrhythmien als Nebenwirkungen einer Digitalistherapie insbesondere bei Überdosierung angesehen (Smith, 1984; Theisen, 1983; Fisch und Knoebel, 1985); jedoch war die Serumdigoxinkonzentration bei Patienten mit schwerer und gesteigerter Ektopie nicht besonders hoch (vor allem HB, BK, MH, MZ, JW). Insbesondere sprach bei jenen Patienten, bei denen die Serumdigoxinkonzentration bei mittlerer Dosierung über der Zielkonzentration lag (VB, TG, JW), das Ergebnis des Langzeit-EKGs eindeutig für eine mittlere Dosierung.

So wird auch in der Literatur eine günstige Beeinflussung von

ventrikulären Rhythmusstörungen durch Digitalis beschrieben (Lown et al., 1977; Meister et al., 1985). Dies dürfte einerseits auf die verbesserten Arbeitsbedingungen für das geschädigte Herz unter suffizienter Therapie zurückzuführen sein, andererseits wird ein vagomimetischer Effekt von Digitalis beschrieben, der insbesondere unter therapeutischen Dosierungen überwiegt (Smith et al., 1984; Watanabe, 1985). Dabei geht man von einem modulierenden Effekt des Vagus auf die Aktivität des sympathischen Nervensystems im Herzen aus. Daraus könnte man sich eine Abhängigkeit dieses vagusvermittelten antiarrhythmischen Effektes auch von zirkulierenden Katecholaminen im Plasma als Maß der Aktivität des sympathischen Nervensystems vorstellen. Einen solchen Zusammenhang mit der Höhe oder den Veränderungen der gemessenen Noradrenalin-konzentrationen im Plasma konnten wir nicht feststellen.

Interessanterweise fand sich bei allen vier Patienten mit koronarer Herzerkrankung eine Besserung der Rhythmusstörungen unter mittlerer Dosierung. Aufgrund der niedrigen Fallzahl können hieraus allerdings keine Schlüsse gezogen werden; Lown und Mitarbeiter (1977) fanden bei ihrem Kollektiv keinen Zusammenhang zwischen Ätiologie der Herzinsuffizienz und der Art des Einflusses von Digitalis auf Rhythmusstörungen.

Insgesamt überwog bei den Patienten die Lown-Klassifikation IVA und IVB, so konnten wir das häufigere Auftreten von komplexen ventrikulären Rhythmusstörungen bei schwer herzinsuffizienten Patienten bestätigen (Maskin et al., 1984).

Die fehlenden Unterschiede im Mittel bei der Symptomatik, der sonstigen Klinik und der szintigraphischen Auswurf fraktion sprechen auf den ersten Blick gegen eine bessere Wirksamkeit einer höheren Dosis. Keiner der Einzelparameter ist jedoch als allein entscheidend anzusehen, wie auch eine Mittelwertbetrach-

tung sowohl widersprüchliche wie auch eindeutige Einzelergebnisse bei einem Patienten nicht erfaßt.

So erschien es uns sinnvoller, ein individuelles Gesamturteil bei jedem Patienten, basierend auf die verschiedenen Einzelergebnisse zu bilden. Durch eine solche Analyse unserer Daten erhielten wir für jeden Patienten eine Aussage (niedrig besser als mittel, mittel besser als niedrig, unentschieden). Die Proportionen der Alternativen verglichen wir daraufhin im Vorzeichentest.

Mit diesem Vorgehen haben wir bei acht Patienten eine Präferenz für die mittlere und nur bei zwei Patienten für die niedrige Dosierung feststellen können.

Zwischen diesen drei Gruppen fanden sich keine Unterschiede bezüglich der untersuchten Parameter. Einflußgrößen für das Gesamtergebnis konnten wir nicht feststellen.

4.3 Methodik und Ergebnisse der Phase 3

Für die Bewertung der sich den beiden Doppelblindphasen anschließenden Phase 3 wandten wir aufgrund der in Kapitel 3.12.2 erwähnten Probleme andere Kriterien und Maßstäbe an.

So war der Beobachtungszeitraum mit im Mittel fünf Monaten wesentlich länger als die beiden ersten Phasen. Dadurch traten mehrere organisatorische Probleme auf.

Da die Patienten im Beobachtungszeitraum zumeist von ihrem Hausarzt betreut wurden, änderte jener unter Umständen die Begleittherapie je nach Handlungsbedarf. So war die Phasendauer bei jenen fünf Patienten mit unveränderter Therapie eher kürzer.

Aufgrund der gleichen Problematik ließ sich unser vorgegebenes Entscheidungsschema für die Digoxindosierung (siehe Kapitel 2.2)

nicht vollständig verwirklichen; ein Teil der Patienten erhielt handelsübliche Präparate, eine einfachblinde Struktur war dadurch nicht mehr gegeben; die bei fehlendem Wirkungsunterschied zugunsten der mittleren Dosierung vorgesehene Placebothherapie war nur bei einem Patienten vertretbar gewesen (AA), da wir das dazu notwendige Monitoring nur bei ihm gewährleisten sahen.

Aufgrund dieser Umstände, d.h. aufgrund der wenig kontrollierten Studienbedingungen erschien uns eine statistische Auswertung der Ergebnisse wenig sinnvoll.

Jedoch war bei allen zehn Patienten eine Verlaufsbeurteilung möglich; unter Berücksichtigung der Serumdigoxinkonzentration, deren Relation zu den Konzentrationen der beiden Doppelblindphasen, der gegebenenfalls veränderten Begleittherapie und deren Wirkprinzip konnten bei sechs Patienten Aussagen zur Wirksamkeit einer Serumdigoxinkonzentration gemacht werden.

Vergleicht man diese Schlußfolgerungen aus Kapitel 3.12.2 mit dem jeweiligen Gesamturteil aus den beiden Doppelblindphasen (siehe Tabelle 3.10), so konnten wir dieses bei vier Patienten mit Wirkungsunterschied zugunsten der mittleren Dosierung bestätigen (SR, WM, VB, AA), bei zwei Patienten (BK, JK), bei denen wir kein Urteil zugunsten einer Dosis fällen konnten, ergaben sich nun Hinweise für eine bessere Wirksamkeit einer höheren Dosierung.

Dieses Ergebnis sollte im Zusammenhang mit den methodischen und organisatorischen Problemen gesehen werden, so handelt es sich hier wohl kaum um "harte" Fakten. Jedoch dürfte unsere Vorgehensweise dem klinischen Alltag bei einer kritischen Durchleuchtung einer Therapie entsprechen.

4.4 Klinische Schlußfolgerungen

Wir fanden bei acht von 14 Patienten ein besseres Kosten-Nutzen-Verhältnis für eine mittlere Dosierung, bei zwei für eine niedrige Dosierung. Somit bleibt eine grundsätzliche Empfehlung für eine niedrige Dosierung ohne Grundlage.

Die von uns untersuchten Patienten waren im Vergleich zu den typischen, mit Herzglykosiden behandelten Patienten jünger und schwerer herzkrank, als Grunderkrankung wiesen sie häufiger die doch eher seltene dilatative Kardiomyopathie auf.

Bei der Mehrzahl dieser Patienten ließen sich komplexe ventrikuläre Rhythmusstörungen nachweisen. Die mit einer Erhöhung einer Digitalisdosis assoziierten Befürchtung, bei schwer herzinsuffizienten Patienten die zumeist vorhandenen Rhythmusstörungen zu vermehren, sollte modifiziert werden. So sollte sowohl eine Dosiserhöhung wie auch eine Dosisreduktion der Herzglykoside bei Patienten mit bekannten oder zu erwartenden Rhythmusstörungen mittels Langzeit-EKG überwacht werden; denn in beiden Fällen kann eine elektrische Instabilität des Myokards verstärkt werden.

Merkmale eines Patienten, die die zu erwartende Reaktion erkennen lassen, sind bis heute nicht bekannt. Erkenntnisse hierzu konnten aus unserem kleinen Patientenkollektiv nicht gewonnen werden, für diese Fragestellung sind größer angelegte Studien notwendig.

Diese Studie verglich allein zwei verschiedene Digitalisdosierungen miteinander. Wir konnten nicht (wie anfangs geplant) der Frage nachgehen, ob jene Patienten mit einem Gesamturteil für die niedrige Dosierung überhaupt Digitalis benötigen, d.h. für diese Patienten generell eine Placebogabe vorsehen.

Nicht angesprochen wurde zudem die Frage, ob andere

therapeutische Manöver wie salzarme Diät, Gewichtsreduktion oder Einsatz anderer Medikamente (Diuretika, Antiarrhythmika, Vasodilatoren u.ä.) nicht einen ähnlichen oder sogar vorteilhafteren Effekt erzielen könnten.

Eine Erhöhung der Dosierung von Herzglykosiden sollte als eine therapeutische Alternative betrachtet werden, falls bei niedriger Serumdigoxinkonzentration der bisherige Therapieeffekt unbefriedigend ist.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die Kontroverse über den Nutzen einer Digitalistherapie bei Herzinsuffizienz und Sinusrhythmus, der experimentelle Wirksamkeitsnachweis für niedrige Dosierungen und die Gefahr von unerwünschten Wirkungen haben zu einer verbreiteten Anwendung niedriger Dosierungen geführt. Studien, die diese Praxis rechtfertigen, stehen nicht zur Verfügung.

Wir verglichen bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Sinusrhythmus (linksventrikuläre Auswurfraction unter 45 %) die Kosten-Nutzen-Relation einer niedrigen mit einer mittleren Dosierung von Beta-Acetyldigoxin, die für jeweils sechs Wochen im doppelblinden, randomisierten cross-over Design verabreicht wurden. Die Serumdigoxinkonzentration von 1,0 nmol/l war der definierte Zielbereich für die niedrige, 2,0 nmol/l für die mittlere Dosierung. Hierzu standen uns individuelle Tagesdosen von 0,05 bis 0,30 mg (für niedrig; für mittel jeweils die doppelte Dosis) zur Verfügung.

Als Parameter der Kosten dienten uns Symptomatologie und ein 24-Stunden-EKG. Der Nutzen wurde anhand von Symptomatologie, körperlichen Untersuchungsbefunden, röntgenologischer Herzgröße und szintigraphischer Auswurfraction unter Ruhe und Belastung bestimmt. Zusätzlich wurden Ruhe-EKG, Standardlaborparameter, die Plasma-Renin-Aktivität, die Aldosteronausscheidung und die im Plasma zirkulierenden Katecholamine ermittelt.

14 Patienten mit Herzinsuffizienz (linksventrikuläre Auswurfraction von 30 ± 11 % vor Studienbeginn; Alter 25 bis 63 Jahre) aufgrund von Kardiomyopathie (neun Patienten), koronarer Herzerkrankung (vier Patienten) und Hypertonus (ein Patient) schlossen die Studie ab. Die Begleittherapie mit Diuretika (elf Patienten), Antiarrhythmika (sieben Patienten), Vasodilatoren (Nitrate,

ACE-Hemmer; sechs Patienten) und anderen Medikamenten war bis auf zwei Ausnahmen konstant gehalten worden.

Bei einer Serumdigoxinkonzentration von $0,8 \text{ nmol/l}$ unter der niedrigen und $1,7 \text{ nmol/l}$ unter der mittleren Dosierung fanden sich im Mittel keine Unterschiede der Symptomatologie, der körperlichen Untersuchungsbefunde, der Standard- und der speziellen Laborparameter und der szintigraphischen Auswurf fraktion.

Der systolische Blutdruck ($123 \pm 18 \text{ mmHg}$ bei niedriger und $129 \pm 19 \text{ mmHg}$ bei mittlerer Dosierung; $p = 0,046$), der diastolische Blutdruck (79 ± 11 und $84 \pm 10 \text{ mmHg}$; $p = 0,048$), sowie die PQ-Zeit ($0,16 \pm 0,03$ und $0,18 \pm 0,04 \text{ sec}$; $p = 0,094$) waren jeweils unter der mittleren Dosierung höher bzw. länger. Atemfrequenz (20 ± 5 und $18 \pm 5 / \text{min}$; $p = 0,054$) und röntgenologisches Herzvolumen (1172 ± 217 und $1113 \pm 183 \text{ ml}$; $p = 0,096$) waren unter der mittleren Dosierung niedriger.

Subjektiv bevorzugten vier Patienten die niedrige und sieben die mittlere Dosierung.

Im 24-Stunden-EKG waren komplexe ventrikuläre Rhythmusstörungen häufig. So fanden sich bei zwölf der 14 Patienten Arrhythmien der Lown-Klasse IV und höher. Verminderte ventrikuläre Rhythmusstörungen zeigten sich bei drei Patienten unter der niedrigen, jedoch bei sechs unter der mittleren Dosierung. Deshalb sollten sowohl eine Dosiserhöhung wie auch eine Dosisreduktion von Herzglykosiden bei Patienten mit bekannten oder zu erwartenden Rhythmusstörungen mittels Langzeit-EKG überwacht werden.

In einem Vergleich der Gesamturteile beim Einzelpatienten (basierend auf den individuellen Befunden) war die niedrige Dosierung bei zwei Patienten, die mittlere bei acht Patienten überlegen, bei vier war kein eindeutiges Gesamturteil möglich ($p = 0,05$).

Ergebnisse einer Nachuntersuchung von zehn Patienten nach im Mittel fünf Monaten erbrachten Hinweise für eine Überlegenheit einer höheren Dosierung bei fünf; die restlichen fünf Patienten konnten aufgrund von Änderungen der Begleittherapie oder anderen Problemen nicht bewertet werden.

Unsere Studie verglich nicht mögliche andere therapeutische Manöver (salzarme Diät, Gewichtsreduktion; andere, bei der Herzinsuffizienz eingesetzte Medikamente) mit einer Dosiserhöhung von Digoxin. Man kann aber festhalten, daß bei niedriger Serumdigoxinkonzentration und unbefriedigendem Therapieeffekt eine Erhöhung der Dosierung von Herzglykosiden eine therapeutische Alternative darstellt.

6. A N H A N G

6.1 D A T E N E R H E B U N G S B Ö G E N

DIGOXIN-STUDIE Medizinische Klinik Innenstadt der Universität München		
		Patienten-Nummer
ANAMNESE		PHASE
BELASTUNGS-DYSPNOE keine ☐ 1 > 1 Stuck ☐ 2 ≤ 1 Stuck ☐ 3 Öfters ☐ 4 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4	ANGINA PECTORIS keine ☐ 1 gelegentlich ☐ 2 öfters ☐ 3 häufig ☐ 4 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4	
ORTHOPNOE keine ☐ 1 1 Klasse ☐ 2 > 1 Klasse ☐ 3 Sitzen ☐ 4 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4	PULSIRREGULARITÄTEN ODER UNANGENEHMES HERZKLOPFEN keine ☐ 1 öfters ☐ 2 täglich ☐ 3 dauernd ☐ 4 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4	
PAROX., NACHTL., DYSPNOE keine ☐ 1 öfters ☐ 2 häufig ☐ 3 jede Nacht ☐ 4 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4	MÜDIGKEIT keine ☐ 1 öfters ☐ 2 gering ☐ 3 schwer ☐ 4 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4	
NYKTURIE keine ☐ 1 1 mal ☐ 2 2-3 mal ☐ 3 > 3 mal ☐ 4 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4	KRAFTLOSIGKEIT keine ☐ 1 öfters ☐ 2 gering ☐ 3 schwer ☐ 4 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4	
ÖDEME keine ☐ 1 abends ☐ 2 gering ☐ 3 schwer ☐ 4 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4	INAPPETENZ keine ☐ 1 gering ☐ 2 schwer ☐ 3 Erbrechen ☐ 4 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4	
VERLAUF DER SYMPTOME (in der Versuchsphase): gebessert ☐ 1 unverändert ☐ 2 verschlechtert ☐ 3 weiß nicht ☐ 4 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4		
HAUPTSYMPTOM früher: ☐ 1 jetzt: ☐ 2 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4		
SONSTIGE BESCHWERDEN: ☐ 1 ☐ 2		
INTERKURRENTE ERKRANK. ☐ 1 ☐ 2		
BEEINTRÄCHTIGUNG DER LEISTUNGSFÄHIGKEIT (NYHA) I ☐ 1 II ☐ 2 III ☐ 3 IV ☐ 4 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4		
Lebttierendes Symptom: ☐ 1		

DIGOXIN-STUDIE								
Medizinische Klinik Innenstadt der Universität München						Patientennummer		
NEBENWIRKUNGEN						PHASE		
SYMPTOME	DATUM DES 1. AUFTRETENS	DAUER (Tage)	INTENSITÄT			ZUSAMMEN- HANG		MASSNAHMEN z.B.: keine sympt. Therapie Abbruch
			leicht	mäßig	stark	keiner	möglich	
BEMERKUNGEN:								
.....								
.....								
.....								

DIGOXIN-STUDIE		
Medizinische Klinik Innenstadt der Universität München		Patienten-Nummer
KARDIOLOGISCHE UNTERSUCHUNG	PHASE	
KÖRPERGEWICHT (kg)		
KÖRPEROBERFLÄCHE (m ²)		
PULSFREQUENZ (Schläge pro min)		
Rhythmus	regulär irregulär	☐ 1 ☐ 2
BLUTDRUCK (mm Hg)	systemisch	
	diastolisch	
ATEMFREQUENZ (Züge pro min)		
JUGULARVENENDRUCK	normal pos. NJR erhöht ggf. um cm	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
LEBERGRÖSSE (cm)		
3. HERZTON	keiner fraglich leise laut	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
STAUUNGS-RO	keine vorzeitig = handbreit 2 handbreit	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
ÖDEME	keine angedeutet gering deutlich	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4

DIGOXIN-STUDIE		
Medizinische Klinik Innenstadt der Universität München		Patienten-Nummer
LABOR		PHASE
HÄMOGLOBIN (g/dl)		
LEUKOZYTEN (1/mm³)		
KREATININ (mg/dl)		
HARNSTOFF-N (mg/dl)		
BILIRUBIN (mg/dl)		
NATRIUM (meq/l)		
KALIUM (meq/l)		
GAMMA-GT (U/l)		
SONSTIGE PARAMETER:		
()		
()		
()		
()		
()		
SERUM-DIGOXINKONZENTRATION (nmol/l)		

DIGOXIN-STUDIE			
Medizinische Klinik Innenstadt der Universität München		Patienten-Nummer	
RUHE - EKG		PHASE	
FREQUENZ (Schläge pro min)			
SINUSRHYTHMUS		nein ja	☐ 1 ☐ 2
FALLS NEIN, ART DER ARRHYTHMIE:			
YES		☐	
SVES		☐	
Verhofflimmern		☐	
Verhofflattern		☐	
sonstige		☐	
glio. langschrittl.		☐	
VENTRIKULARE EXTRASYSTOLEN		keine 1/min 2-5/min ≥ 5/min	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
PQ (sec)			
QT _c (sec)			
ST-STRECKE		normal gering gesenkt 1-2 mm gesenkt ≥ 2 mm gesenkt	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
T-WELLE		normal abgeflacht gering negativ stark negativ	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
RÖNTGEN-THORAX			
HERZTHORAXQUOTIENT (%)			
HERZVOLUMEN (ml)			
PULMONALE STAUNUNG		keine Unverteilung deutlich interstitielles Ödem	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4

DIGOXIN-STUDIE								
Medizinische Klinik Innenstadt der Universität München							Patienten-Nummer	

VENTRIKELFUNKTION							PHASE	
Stufe	BELASTUNG (Watt)	DAUER (min)	AUSPUFF- FRAKTION (%)	FREQUENZ (1/min)	DB (mm Hg)			DOPPEL- PRODUKT (mmHg/min)
					syst.	diast.	mittel	
1								
2								
3								
4								
5								
6								

ABBRUCHSGRÜNDE unregelmäßige Motorarbeit Dyspnoe Erregbarkeit Muskelschmerz Rhythmusstörungen Sollfrequenz sonstige ggf. le. langschweifig: ┌┐	
--	--

RHYTHMUSSTÖRUNGEN FALLS JA: YES SVES sonstige	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: right;">nein</td> <td style="width: 50%; text-align: right;">ja</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">1</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">2</td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td style="text-align: center;">☐</td> </tr> <tr><td colspan="4" style="height: 10px;"></td></tr> <tr> <td style="text-align: right;">keine</td> <td style="text-align: right;">wellen</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">2</td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td style="text-align: center;">☐</td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">3</td> </tr> <tr><td colspan="4" style="height: 10px;"></td></tr> <tr> <td style="text-align: right;">keine</td> <td style="text-align: right;">wellen</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">2</td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td style="text-align: center;">☐</td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">3</td> </tr> <tr><td colspan="4" style="height: 10px;"></td></tr> <tr> <td style="text-align: right;">nein</td> <td style="text-align: right;">ja</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">2</td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td style="text-align: center;">☐</td> </tr> </table>	nein	ja	1	2			☐	☐					keine	wellen	1	2			☐	☐			3	3					keine	wellen	1	2			☐	☐			3	3					nein	ja	1	2			☐	☐
nein	ja	1	2																																																		
		☐	☐																																																		
keine	wellen	1	2																																																		
		☐	☐																																																		
		3	3																																																		
keine	wellen	1	2																																																		
		☐	☐																																																		
		3	3																																																		
nein	ja	1	2																																																		
		☐	☐																																																		

ggf. le. langschweifig: ┌┐	┌┐
---	--

DIGOXIN-STUDIE			
Medizinische Klinik Innenstadt der Universität München		Patienten-Nummer	
LANGZEIT-EKG		PHASE	
BEOBACHTUNGSDAUER	BEGINN (Datum : Uhrzeit)		
	ENDE (Datum : Uhrzeit)		
MINIMALE FREQUENZ	(1/min)		
MAXIMALE FREQUENZ	(1/min)		
SVES	TOTAL		
	MAXIMUM/STUNDE		
SV-TACHYKARDIEN			☐
			☐
VES	monomorph	☐	1
	polymorph	☐	2
	TOTAL		
	MAXIMUM/STUNDE		
COUPLETS	TOTAL		
V-TACHYKARDIEN			☐
			☐
LOWN-KLASSE			
BLOCKBILDER	kein	☐	1
	ja	☐	2
FALLS JA:	AV-WENCKEBACH	kein	☐ 1
		stimmig	☐ 2
		asymmetrisch	☐ 3
	sonstige	kein	☐ 1
		ja	☐ 2
	sonstige langschriftlich		☐
			☐
SONSTIGE PAUSEN	keine	☐	1
	1 mal	☐	2
	2-5 mal	☐	3
	> 5 mal	☐	4
FALLS POSITIV:			
maximale Dauer in sec			

6.2 TABELLEN

Nummerierung nach dazugehörigem Textteil

Tabelle 3.1

Patientencharakteristik

Pat	m/w	alt	Dia- gnose	Digoxin seit/Stufe	Phasen- folge	Begleittherapie
JT	m	28	CMP	4	6	Mn Amilorid 5 mg, HCTZ 50 mg Flecainid 100 mg / Propafenon 300 mg Allopurinol 300 mg
HB	m	52	CMP	72	6	nM Amilorid 5 mg, HCTZ 50 mg Propafenon 300 mg
BK	w	57	CMP	24	5	Mn Phenprocoumon
MH	w	62	CMP	24	5	nM Amilorid 5 mg, HCTZ 50 mg Propafenon 375 mg
SR	m	44	CMP Pacer	17	2	Mn Spironolacton 100/50mg, Furosemid 80mg Captopril 37,5/50 mg Phenprocoumon
MZ	w	55	CMP MI	24	3	nM Amilorid 5 mg, HCTZ 50 mg Propafenon 450 mg Thyroxin 50 ug, Aminophyllin 700 mg
JK	m	46	CMP	8	6	Mn Amilorid 2,5 mg, HCTZ 25 mg
ST	m	62	Hyp.	72	6	nM Glyceroltrinitrat b. Bdf.
WM	m	25	CMP	17	6	nM Amilorid 5 mg, HCTZ 50 mg Acetylsalicylsäure. 100 mg
VB	m	63	KHE	3	3	Mn Furosemid 40 mg, Spironolacton 50 mg Butizid 5 mg, Flecainid 200 mg ISDN ret 120 mg, Allopurinol 200 mg Phenprocoumon
TG	m	63	KHE	9	3	nM Furosemid 80 mg / Amilorid 5 mg und HCTZ 50 mg, Tocainid 600 mg Captopril 50 mg, ISDN ret 80 mg Ranitidin, Metoclopramid, Bezafibrat
JW	m	56	KHE	12	6	Mn Nifedipin 40 mg, ISDN ret 160 mg Thyroxin 50 ug, Propafenon 450 mg
JD	m	45	KHE	36	3	Mn Amilorid 5 mg, HCTZ 50 mg ISDN ret 40 mg, Allopurinol 300 mg Bromazepam, Phenprocoumon
AA	m	52	CMP	1	5	nM Amilorid 5 mg, HCTZ 50 mg Allopurinol 300 mg
JFa	m	64	KHE AI	140	2	(nM) Furosemid 20 mg, Spironolacton 50 mg Amiodarone 200 mg, ISDN ret 60 mg Phenprocoumon
JF8	w	78	KHE	2	4	(Mn) Triamteren 50 mg, HCTZ 25 mg Flecainid 300 mg, ISDN ret 100 mg
JWa	m	46	CMP	24	6	(Mn) Furosemid 40 mg, Flecainid 200 mg Nifedipin 60 mg, Glibenclamid 15 mg

m/w = Geschlecht

alt = Alter in Jahren

Diagnose: CMP = Cardiomyopathie

KHE = Koronare Herzerkrankung

MI = Mitralsuffizienz

AI = Aortensuffizienz

Hyp. = Hypertonus

Pacer = Schrittmacher

Digoxin seit = Vordigitalisierung in Monaten, Stufe = Dosisstufe in Studie

Phasenfolge: n = niedrige Dosierung, M = mittlere Dosierung

Drop-out-Patienten in Klammer

Begleittherapie: HCTZ = Hydrochlorothiazid ISDN = Isosorbidinitrat

/ steht bei Therapieänderungen zwischen geänderten Präparaten/Dosen

Tabelle 3.2

Symptomatik

Pat	Dysp	Orthop	PNDys	Nykt	AP	Palp	Müdigk	Kraft	Appet	NYHA
	n M	n M	n M	n M	n M	n M	n M	n M	n M	n M
JT	3 2	3 3	3 1	3 3	1 1	4 4	4 4	4 4	1 1	3 3
HB	1 2	1 1	1 1	3 2	1 1	3 2	3 1	1 1	1 1	2 2
BK	2 2	3 3	1 1	2 2	1 1	1 2	2 3	1 3	1 1	2 3
MH	3 3	3 3	1 1	2 2	2 2	2 2	1 3	1 3	1 1	3 3
SR	2 2	1 1	1 1	1 1	1 1	1 1	3 3	3 3	1 1	3 3
MZ	2 3	3 2	2 2	2 2	2 2	2 2	4 3	3 2	1 1	3 3
JK	3 2	3 2	2 1	2 1	1 2	2 2	2 1	1 1	1 1	3 2
ST	2 2	2 2	1 1	2 2	2 3	1 1	3 2	3 3	1 1	2 2
WM	2 2	2 2	1 1	1 1	2 1	1 1	4 3	4 4	1 1	3 2
VB	3 2	3 3	1 1	1 1	3 3	1 2	3 3	4 4	1 1	3 3
TG	2 2	3 2	1 1	1 3	2 2	1 1	3 3	1 4	2 1	3 3
JW	2 2	2 2	1 1	1 1	1 2	2 2	3 3	3 3	1 1	3 2
JD	1 1	2 2	1 1	3 3	4 3	3 2	1 1	1 1	1 1	2 2
AA	2 2	2 2	2 1	2 2	2 1	2 2	3 3	2 1	2 1	2 2

Dysp = Belastungsdyspnoe

Orthop = Orthopnoe

PNDys = parox.nächtl.Dyspnoe

Nykt = Nykturie

AP = Angina pectoris

Palp = Palpitationen

Müdigk = Müdigkeit

Kraft = Kraftlosigkeit

Appet = Inappetenz

Für Bedeutung der Chiffrierung: siehe Anhang 6.1.1

n = niedrige Dosierung

M = mittlere Dosierung

Tabelle 3.3

Pat.	Atemfreq.		Jug.Dr.		Lebergr.		3. HT		RGa		Ödeme	
	n	M	n	M	n	M	n	M	n	M	n	M
JT	13	19	1	1	12	15	1	2	1	1	1	1
HB	14	16	1	1	10	13	1	1	1	1	1	1
BK	14	10	4	2	13	10	1	1	1	1	2	2
MH	22	13	1	2	12	12	2	1	2	2	1	1
SR	20	15	2	2	14	12	2	2	1	1	2	2
MZ	18	14	4	3	11	12	2	2	1	1	4	3
JK	22	20	1	4	12	11	2	3	1	1	1	1
ST	26	20	2	2	12	12	1	1	1	1	3	4
WM	20	14	2	1	10	11	2	2	1	1	1	1
VB	28	26	1	1	12	12	1	1	1	1	1	1
TG	19	26	2	1	10	10	3	4	1	1	1	1
JW	28	22	4	4	10	12	3	1	2	1	1	1
JD	20	18	1	1	10	10	1	1	1	1	1	1
AA	22	16	1	2	10	10	1	1	1	1	1	1

Atemfreq. = Atemfrequenz in Ruhe (/min.)

Jug.Dr. = Jugularvenendruck (chiffriert, siehe Anhang 6.1.3)

Lebergr. = Lebergröße (perkutorisch in MCL, in cm)

3. HT = dritter Herzton (chiffriert, siehe 6.1.3)

RGa = pulmonale Stauungsraasselgeräusche (chiffriert, siehe 6.1.3)

Ödeme = prätibiale Ödeme (chiffriert, siehe 6.1.3)

n = niedrige Dosierung

M = mittlere Dosierung

Tabelle 3.4

Hämodynamik Teil 2

Ruhe-EKG

Pat	Gewicht (kg)		Blutdruck				PQ-Zeit (sec)		QTc-Zeit (sec)		ST-Str		T-We	
	n	M	systol. (mmHg)		diast. (mmHg)		n	M	n	M	n	M	n	M
JT	85	86	120	110	85	75	0,15	0,18	0,39	0,35	2	3	3	1
HB	82	87	110	135	70	80	0,20	0,24	0,46	0,43	1	2	2	1
BK	72	69	130	140	85	90	0,16	0,16	0,41	0,54	3	3	3	2
MH	75	75	110	120	70	80	0,17	0,17	0,40	0,38	1	1	2	2
SR	68	67	110	105	65	70	0,22	0,24	0,45	0,46	3	3	3	3
MZ	65	63	125	120	80	80	0,18	0,18	0,41	0,40	3	2	1	2
JK	76	77	135	145	80	95	0,13	0,10	0,43	0,41	1	2	3	1
ST	77	77	165	160	100	95	0,10	0,19	0,37	0,38	1	2	3	3
WM	74	75	130	155	75	95	0,14	0,13	0,33	0,35	3	3	3	3
VB	60	59	115	110	70	75	0,15	0,15	0,41	0,50	1	1	2	2
TG	61	60	100	110	65	80	0,15	0,16	0,44	0,34	2	2	3	3
JW	74	73	105	115	75	70	0,21	0,21	0,31	0,36	1	2	2	2
JD	77	76	110	130	90	95	0,16	0,18	0,45	0,41	1	2	2	2
AA	72	74	150	155	95	95	0,16	0,18	0,37	0,32	3	2	3	3

n = niedrige Dosierung
M = mittlere Dosierung

QTc-Zeit = relative QT-Zeit
ST-Str = ST-Strecke (chiffriert)
T-We = T-Welle (chiffriert,
siehe Anhang 6.1.5)

Tabelle 3.5

Röntgen-Thorax

Labor Teil 1

Pat	Herzvolumen (ml)		HV-Index (ml/m ³)		HT-Quot (%)		Pulmo		Hämoglobin (g/dl)		Leukozyten (1000/mm ³)	
	n	M	n	M	n	M	n	M	n	M	n	M
JT	1428	1403	697	681	53	53	3	2	15,9	15,5	7,3	8,8
HB	1253	1081	614	515	47	46	2	2	15,5	15,8	6,9	8,8
BK	1081	1071	618	626	60	58	1	1	15,3	15,6	8,8	9,5
MH	1676	1440	896	770	62	59	3	3	14,6	15,2	4,5	4,7
SR	1164	1169	622	625	52	52	1	1	16,2	14,4	7,2	7,2
MZ	1194	1103	719	673	58	60	1	1	13,5	13,9	6,7	4,7
JK	1123	1253	604	670	50	50	1	3	16,9	17,1	9,2	9,6
ST	944	1043	505	558	54	54	1	2	15,8	16,5	4,7	4,5
WM	898	737	480	392	51	43	1	1	15,1	16,5	5,4	5,0
VB	1205	1017	705	598	54	49	1	1	14,7	15,5	8,7	8,0
TG	985	916	590	555	52	53	2	2	13,8	14,1	8,5	5,4
JW	1212	1212	655	662	58	58	2	2	15,6	15,5	7,9	8,1
JD	889	998	468	525	45	52	1	1	18,3	14,5	7,3	6,0
AA	1352	1132	723	599	56	52	1	1	13,1	14,8	9,6	7,1

HV-Index = Herzvolumenindex
 HT-Quot = Herz-Thorax-Quotient
 Pulmo = pulmonale Stauung (chiffriert,
 siehe Anhang 6.1.5)

n = niedrige Dosierung
 M = mittlere Dosierung

Tabelle 3.6

Labor Teil 2

Pat	Digoxin (nmol/l)		Kreatinin (mg/dl)		Harnstoff-N (mg/dl)		Bilirubin (mg/dl)		Natrium (mval/l)		Kalium (mval/l)		Gamma-GT (U/l)	
	n	M	n	M	n	M	n	M	n	M	n	M	n	M
JT	0,5	1,7	0,9	1,0	12,3	12,0	0,3	0,5	140	138	4,2	4,0	16	19
HB	0,7	1,5	0,9	0,9	20,8	15,9	0,4	0,9	143	140	4,2	4,2	16	112
BK	1,0	1,4	1,0	1,0	24,3	16,6	0,2	0,3	145	143	5,0	4,1	16	23
MH	1,3	2,0	0,9	0,7	18,1	15,7	0,4	0,6	139	142	4,1	4,1	15	18
SR	0,6	1,1	1,3	1,2	25,2	28,3	0,5	0,4	135	136	4,9	4,6	18	19
MZ	0,6	1,3	0,7	0,6	11,6	13,2	0,5	1,0	137	143	4,2	3,9	18	12
JK	0,5	0,7	1,0	1,0	19,2	16,7	0,5	0,5	138	143	4,0	4,5	46	65
ST	0,9	1,7	1,1	1,1	17,1	19,7	0,9	0,5	145	143	4,3	5,1	197	286
WM	0,9	2,0	0,9	0,9	17,3	14,3	0,7	0,5	143	140	4,0	4,0	19	22
VB	1,2	2,1	0,8	1,0	16,8	17,0	0,7	0,6	137	137	4,1	4,5	15	16
TG	0,8	2,3	1,2	1,1	20,2	23,9	1,3	0,5	135	139	3,9	5,3	199	46
JW	1,4	3,6	1,1	0,9	12,5	14,6	1,0	1,9	138	136	4,6	4,4	30	31
JD	0,4	0,8	1,0	1,1	16,3	15,5	0,6	0,5	142	142	4,2	4,6	21	18
AA	0,9	1,8	1,1	1,0	21,8	13,8	0,8	0,5	140	143	5,1	4,8	169	25

Digoxin = Serumdigoxinkonzentration

n = niedrige Dosierung M = mittlere Dosierung

Tabelle 3.7

Labor Teil 3

spezielle Labordaten

Pat	Noradrenln (pg/ml)		Aldosteron (ug/die)		P-Renin-Akt (ngAI/ml/h)		Urinvol (l/die)		Urin-K-Exk (mval/die)		Urin-Na-Exk (mval/die)	
	n	M	n	M	n	M	n	M	n	M	n	M
JT	<200	<200	35,64	--	0,97	4,60	2,2	--	79,6	--	347,8	--
HB	400	250	21,07	41,31	3,64	3,76	3,2	3,0	57,6	99,9	378,3	220,2
BK	800	800	3,60	6,03	1,95	1,76	0,7	0,9	27,2	36,6	95,2	127,6
MH	400	400	23,20	17,51	4,09	2,99	1,6	1,2	64,6	33,0	276,8	180,4
SR	<200	400	40,15	37,73	19,57	52,22	2,5	2,4	81,0	74,4	218,5	231,1
MZ	700	400	34,34	34,31	5,88	5,62	1,5	1,7	60,2	44,9	156,2	174,1
JK	300	500	52,10	13,74	4,63	5,47	1,1	1,2	69,1	54,5	102,5	246,5
ST	500	320	4,73	7,07	0,46	0,44	1,0	1,0	28,3	80,9	101,5	197,4
WM	400	310	11,48	22,14	2,24	4,30	1,5	1,6	70,0	61,6	384,5	340,0
VB	600	900	19,85	21,92	5,51	5,60	2,3	1,1	63,9	53,7	274,9	143,8
TG	300	580	5,53	14,33	2,78	3,60	0,9	1,5	33,5	46,5	66,6	206,5
JW	2500	1500	5,04	4,92	6,60	2,38	0,4	0,8	30,7	35,0	51,2	127,9
JD	500	560	20,50	20,03	7,22	3,70	1,7	2,1	88,7	121,0	313,8	373,0
AA	1300	220	9,87	14,30	7,35	2,31	1,1	1,6	43,9	73,4	157,0	175,5

Noradrenln = Noradrenalin-Serumkonzentration
 Aldosteron = Urin-Aldosteron-Ausscheidung
 P-Renin-Akt = Plasma-Renin-Aktivität
 Urinvol = Urinvolumen
 Urin-K-Exk = Urin-Kalium-Ausscheidung
 Urin-Na-Exk = Urin-Natrium-Ausscheidung
 n = niedrige Dosierung M = mittlere Dosierung

Tabelle 3.8

Radionuklidventrikulogramm

Pat.	HF Ruhe		HF Bel.		RR Ruhe		RR Bel.		EF Ruhe		EF Bel.	
	n	M	n	M	n	M	n	M	n	M	n	M
JT	72	86	104	115	126	118	142	129	24	20	30	25
HB	68	82	105	110	126	139	176	179	41	50	47	36
BK	72	83	141	130	146	114	171	179	22	27	22	27
MH	75	68	125	125	119	110	131	145	17	26	18	32
SR	70	71	137	102	108	109	133	141	23	20	14	27
MZ	88	92	119	122	124	139	150	153	43	41	43	42
JK	110	113	142	144	119	142	171	181	29	31	29	33
ST	64	60	127	128	159	165	214	196	35	31	14	20
WM	81	83	122	122	131	139	162	179	24	20	31	22
VB	69	80	108	104	139	132	144	151	25	23	27	24
TG	70	66	115	120	108	101	129	150	20	22	18	21
JW	78	69	108	96	103	112	138	139	21	27	22	30
JD	77	65	139	147	110	133	178	166	19	23	24	26
AA	110	80	156	135	136	143	201	203	54	59	61	66

HF Ruhe = Herzfrequenz in Ruhe (/min)

HF Bel. = Herzfrequenz unter maximaler Belastung (/min)

RR Ruhe = systolischer Blutdruck in Ruhe (mmHg)

RR Bel. = systolischer Blutdruck unter maximaler Belastung (mmHg)

EF Ruhe = Auswurfraction in Ruhe (%)

EF Bel. = Auswurfraction unter maximaler Belastung (%)

n = niedrige Dosierung M = mittlere Dosierung

Tabelle 3.9

Langzeit-Elektrokardiogramm

Pat.	Lown		SVES		VES		Couplets		VTs/QRS	
	n	M	n	M	n	M	n	M	n	M
JT	4B	4A	0	10	47	71	2	3	3/4	0
HB	5	5	0	0	2399	2342	71	124	0	1/12
BK	4B	4B	34	4	37	8929	1	1743	1/3	14/24
MH	4B	4A	10	1124	862	2596	35	64	2/3	0
SR	1	3	0	0	177	20	0	0	0	0
MZ	4A	4B	3	28	2789	5509	73	198	0	6/4
JK	4A	3	4	3	147	24	1	0	0	0
ST	4A	4B	10	10	556	2006	3	3	0	2/5
WM	4A	4A	0	10	2634	1452	2	1	0	0
VB	4B	3	0	0	134	266	2	0	1/4	0
TG	4A	4A	10	2	4019	855	49	7	0	0
JW	4B	4A	56	137	5115	1437	330	25	3/8	0
JD	4A	3	10	130	371	16	1	0	0	0
AA	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0

Lown = Klassifizierung der Rhythmusstörungen nach Lown

SVES = supraventrikuläre Extrasystolen (Anzahl pro Aufzeichnungsdauer)

VES = ventrikuläre Extrasystolen (" ")

Couplets = konsekutive ventrikuläre Extrasystolen (" ")

VTs/QRS = ventrikuläre Tachykardien (" ") über max. Anzahl von QRS

n = niedrige Dosierung

M = mittlere Dosierung

Tabelle 3.10

Gesamturteil beim Einzelpatienten

Patient	Symptomatik	Klinik	Herzvolumen	RNV	LZ-EKG	Gesamturteil
JT	M	n	=	=	?	?
HB	M	=	M	M	=	M
BK	n	M	=	M	n	?
MH	n	?	M	M	M	M
SR	n	M	=	M	=	M
MZ	=	=	=	=	n	n
JK	M	n	n	=	M	?
ST	n	=	n	=	n	n
WM	M	M	M	=	=	M
VB	M	=	M	=	M	M
TG	M	?	=	=	M	M
JW	M	M	=	M	M	M
JD	M	=	n	=	M	?
AA	M	?	M	M	=	M

n Befunde sprechen für die niedrige Dosierung
 M Befunde sprechen für die mittlere Dosierung
 = gleichwertige Befunde
 ? widersprüchliche oder nicht verwertbare Befunde

Tabelle 3.11

Ergebnisse aus Phase 3 - Teil 1

	Patienten									
	JT	BK	MH	SR	MZ	JK	WM	VB	JD	AA
Digoxindosis in mg	0,40	0,30	0,40	0,20	0,20	0,80	0,60	0,25	0,30	0,00
SDK in nmol/l	1,0	0,6	2,0	0,8	1,3	1,6	1,8	1,6	0,6	0,0
im Vergleich	nM	<n	M	nM	M	>M	M	nM	nM	...
<u>Therapieänderungen</u> (Details im Text, Kapitel 3.12.2)										
Diuretika	--	++	--	--	--	--	--	--	--	--
Antiarrhythmika	xx	--	--	--	xx	--	--	--	--	--
Vasodilantien	++	--	--	./.	--	--	--	--	--	--
sonstige Meds	--	--	--	--	xx	xx	--	--	--	--
<u>Symptomatik</u>										
Belastg.dyspnoe	3	2	4	2	3	4	2	3	1	2
Orthopnoe	3	2	4	1	3	4	2	3	2	1
Paroxys.nä.Dyspn.	4	1	1	1	4	3	1	1	1	2
Nykturie	4	1	2	1	2	2	1	2	2	2
Angina pectoris	2	1	3	2	4	2	1	1	1	1
Palpitationen	4	1	2	1	2	3	1	2	1	1
Müdigkeit	4	1	4	2	3	4	3	2	1	2
Kraftlosigkeit	4	1	3	3	3	3	3	1	1	1
Inappetenz	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1
subjekt. Präferenz	s	b	s	b	=	s	=	b	b	b
NYHA	3	2	3/4	3	3	3	3	2	1	1

Therapieänderung: ++ = zusätzlich oder Dosiserhöhung

./. = abgesetzt oder Dosisreduktion

xx = Umsetzung zu anderen Spezifitäten

Symptomatik: chiffriert, siehe Anhang 6.1.1

subjektive Präferenz: s = Verschlechterung, b = Besserung

Tabelle 3.12

Ergebnisse aus Phase 3 - Teil 2

	Patienten									
	JT	BK	MH	SR	MZ	JK	WM	VB	JD	AA
<u>Körperl. Untersuchg.</u>										
Körpergewicht (kg)	83	75	75	68	65	75	74	63	78	82
Puls (/min)	68	48	84	76	64	112	64	76	72	80
RR syst. (mmHg)	120	140	115	120	130	140	120	120	125	160
RR diast. (mmHg)	80	90	70	85	90	85	80	85	95	95
Atemfrequenz (/min)	18	22	30	22	20	18	16	22	20	13
Lebergröße (cm)	12	18	12	11	14	18	11	11	9	13
JVD und HJR	3	1	4	1	1	1	1	1	1	1
3. Herzton	3	1	2	3	1	1	1	1	1	1
Stauungs-RGs	1	1	3	1	1	1	1	1	1	1
Ödeme	1	3	1	2	2	2	1	1	1	1
<u>Labor</u>										
Hämoglobin (g/dl)	14,1	17,3	14,8	17,4	15,6	16,3	16,4	15,4	17,4	16,6
Leukos (1000/mm ³)	5,8	7,1	7,0	7,3	5,4	10,6	6,2	9,3	7,0	6,3
Kreatinin (mg/dl)	1,0	1,1	0,9	1,0	0,7	0,9	0,9	0,9	1,0	1,2
Harnstoff-N (")	---	20,6	21,8	20,3	17,2	16,0	14,0	12,4	16,6	16,0
Bilirubin (")	0,3	0,5	1,1	0,4	0,5	0,7	0,5	0,5	0,6	0,6
Natrium (mval/l)	136	143	141	131	142	136	142	137	141	141
Kalium (")	3,7	4,4	3,9	3,9	4,5	3,8	4,0	4,9	4,0	4,7
Gamma-GT (U/l)	17	27	33	17	10	75	26	17	26	31

JVD und HJR = Jugularvenendruck und Hepatojugulärer Reflux (chiffriert)

Stauungs-RGs = Stauungserasselgeräusche über der Lunge (chiffriert)

3. Herzton, Ödeme ebenfalls chiffriert, siehe Anhang 6.1.3

Tabelle 3.13

Ergebnisse aus Phase 3 - Teil 3

	Patienten									
	JT	BK	MH	SR	MZ	JK	WM	VB	JD	AA
<u>Ruhe-EKG</u>										
PQ-Zeit (sec)	0,24	0,15	0,19	0,22	0,19	0,16	0,14	0,17	0,19	0,16
QTc (sec)	0,38	0,44	0,61	0,50	0,41	0,41	0,45	0,44	0,41	0,40
ST-Strecke	2	2	1	1	2	3	2	1	1	1
T-Welle	3	2	3	3	2	3	2	2	2	2
<u>Röntgen-Thorax</u>										
Herzthoraxquot.(%)	53	65	66	50	61	43	48	48	49	52
Herzvolumen (ml)	1093	1263	--	1300	1130	906	832	906	998	1164
Pulm. Stauung	1	3	3	1	2	1	1	1	1	1
<u>Ruhe-RNV</u>										
Auswurf fraktion (%)	37	17	17	13	42	58	29	21	20	38
<u>Langzeit-EKG</u>										
HF min (/min)	55	72	63	70	65	--	--	50	69	72
HF max (/min)	145	124	110	133	128	--	--	108	127	144
SVES	?	0	70	0	?	--	--	0	0	0
VES	1206	20550	1486	42	3615	--	--	1277	110	11
Couplets	9	88	15	0	59	--	--	1	1	0
VTs/über max.QRS	0	2/3	2/8	0	0	--	--	0	0	0
Lown-Klasse	4A	4B	4B	1	4A	--	--	4A	4A	3

ST-Strecke, T-Welle, Pulmonale Stauung jeweils chiffriert, siehe Anhang 6.1.5

Langzeit-EKG: keine Aufnahmen bei Pat. JK und WM

? in Spalte SVES = Anzahl nicht quantifizierbar

Anonym

Transparenztelegramm

A.T.I.Arzneimittelinformation, Berlin, 1983, S.623

v.Arnim T, Krawietz W, Vogt W, Erdmann E

Is the determination of serum digoxin concentration useful for the diagnosis of digitalis toxicity?

Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol, 1980, 18:261-268

Arnold SB, Byrd RC, Meister W, Melmon K, Cheitlin MD, Bristow JD, Parmley WW, Chatterjee K

Long-term digitalis therapy improves left ventricular function in heart failure

New Engl J Med, 1980, 303:1443-1448

Baron MG

Radiologic and angiographic examination of the heart

in: Braunwald E (Hrsg.), Heart Disease

Saunders, Philadelphia 1984, S.146-194

Bazett HC

An analysis of the time-relationship of electrocardiograms

Heart, 1920, 7:353-370

Beller GA, Smith TW, Abelman WH, Haber E, Hood Jr WB

Digitalis intoxication - a prospective clinical study with serum level correlations

New Engl J Med, 1971, 284:989-997

Belz GG, Erbel R, Schumann K, Gilfrich HJ

Dose-response relationships and plasma concentrations of digitalis glycosides in man

Eur J Clin Pharmacol, 1978, 13:103-111

Bigger JT, Weld FM

Shortcomings of the Lown grading system for observational or experimental studies in ischaemic heart disease

Am Heart J, 1980, 100:1081-1088

Bodem G, Ochs HR

Aktuelle Fragestellungen zur Digitalistherapie

Internist, 1983, 24:135-150

Borer JS, Bacharach SL, Green MV, Hochreiter C, Wallis J, Holmes J

Assessment of ventricular function by radionuclide angiography: applications and results

Cardiology, 1984, 71:136-161

Braunwald E
Clinical manifestations of heart failure
in: Braunwald E (Hrsg.) Heart Disease
Saunders, Philadelphia, 1984, S.488-502

Brown JJ, Davies DL, Johnson VW, Lever AF, Robertson JIS
Renin relationships in congestive cardiac failure, treated and
untreated
Am Heart J, 1970, 80:329-342

Carlner NH, Gilbert CA, Pruitt AW, Goldberg LI
Effects of maintenance digoxin therapy on systolic time intervals
and serum digoxin concentrations
Circulation, 1974, 50:94-98

Chatterjee K
When to start with digitalis?
Vortrag am 17.10.1985 (1985/I)
Symposium "Cardiac Glycosides 1785-1985", München, 14.-18.10.1985

Chatterjee K, Viquerat CE, Daly P
Neurohumeral abnormalities in heart failure
Heart Failure, 1985/II, 1:69-83

Chidsey AC, Braunwald E, Morrow AG
Catecholamine excretion and cardiac stress of norepinephrine in
congestive heart failure
Am J Med, 1965, 39:442-451

Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS,
Simon AB, Rector T
Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with
chronic congestive heart failure
New Engl J Med, 1984, 311:819-823

Covit AB, Schaer GL, Sealey JE, Laragh JH, Cody RJ
Suppression of the renin-angiotensin system by intravenous
digoxin in chronic congestive heart failure
Am J Med, 1983, 75:445-447

Criteria Committee of the New York Heart Association
Nomenclature and criteria for diagnosis of the heart and great
vessels
Little-Brown, Boston, 1973, S.286ff

Davis JO
The control of aldosterone secretion
Physiologist, 1962, 5:65-86

Dobbs SM, Kenyon WI, Dobbs RJ

Maintenance digoxin after an episode of heart failure: placebo-controlled trial with out-patients

Br Med J, 1977, 1:749-752

Duhme DW, Greenblatt DJ, Koch-Weser J

Reduction of digoxin toxicity associated with measurement of some levels

Ann Intern Med, 1974, 80:516-519

Dzau VJ, Colucci WS, Hollenberg NK, Williams GH

Relation of the renin-angiotensin-aldosterone system to clinical state in congestive heart failure

Circulation, 1981, 63:645-651

Engler R, Ray R, Higgins CB, McNally C, Buxton WH, Bhargava V, Shabetai R

Clinical assessment and follow-up of functional capacity in patients with chronic congestive cardiomyopathy

Am J Cardiol, 1982, 49:1832-1837

Erdmann E

Neue Aspekte der Digitalistherapie

Internist, 1983/I, 24:422-428

Erdmann E

Indikationen für die Digitalistherapie

in: Erdmann E, Therapie mit Herzglykosiden

Springer, Berlin, 1983/II, S.34-39

Erdmann E

Therapie der akuten und chronischen Herzinsuffizienz mit Herzglykosiden

in: Rieker G (Hrsg.), Herzinsuffizienz, Handbuch der Inneren Medizin, Band IX/4

Springer, Berlin, 1984/I, S.563-656

Erdmann E

Stellenwert der Herzglykoside in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz

Klin Wochenschr, 1984/II, 62:507-511

Fisch C, Knoebel SB

Digitalis toxicity

J Am Coll Cardiol, 1985, 5:91A-95A

Fleg JL, Gottlieb SH, Lakatta EG

Is digoxin really important in treatment of compensated heart failure? A placebo-controlled crossover study in patients with sinus rhythm

Am J Med, 1982, 73:244-250

Fleg JL, Lakatta EG

How useful is digitalis in patients with congestive heart failure and sinus rhythm?

Int J Cardiol, 1984, 6:295-305

Follansbee WP, Michelson EL, Morganroth J

Non-sustained ventricular tachycardia in ambulatory patients: characteristics and association with sudden cardiac death

Ann Intern Med, 1980, 92:741-747

Fraenkel A

Zur Digitalistherapie - Über intravenöse Strophantinterapie

Verh Dtsch Ges Inn Med, 1906, 23:257-265

Franciosa JA, Park M, Levine TB

Lack of correlation between exercise capacity and indexes of resting left ventricular performance in heart failure

Am J Cardiol, 1981, 47:33-39

Franciosa JA, Ziesche S, Wilen M

Functional capacity of patients with chronic left ventricular failure

Am J Med, 1979, 67:460-466

Francis GS

Neurohumoral mechanisms involved in congestive heart failure

Am J Cardiol, 1985, 55:15A-21A

Francis GS, Goldsmith SR, Cohn JN

Relationship of exercise capacity to resting left ventricular performance and basal plasma norepinephrine levels in patients with congestive heart failure

Am Heart J, 1982, 104:725-731

Goldman L, Hashimoto B, Cook EF, Localzo A

Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional status: advantages of a new specific activity scale

Circulation, 1981, 64:1227-1234

Gundert-Remy U, Remy C, Weber E

Serum digoxin levels in patients of a general practice in Germany

Eur J Clin Pharmacol, 1976, 97-100

Guz A, McHaffie D

The use of digitalis glycosides in sinus rhythm

Clin Sci, 1978, 55:417-421

Haber E, Koerner T, Page LW, Kliman B, Purnode A
Application of a radioimmunoassay for angiotensin I to the
physiologic measurements of plasma renin activity in normal human
subjects

J Clin Endocrin Metab, 1969, 29:1349-1355

Hamer J

The paradox of the lack of the efficacy of digitalis in
congestive heart failure with sinus rhythm

Br J Clin Pharmacol, 1979, 8:109-113

Hamer J

The modern management of congestive heart failure

Lloyd-Luke, London, 1982

Harlan WR, Oberman A, Grimm R, Rosati RA

Chronic congestive heart failure in coronary artery disease:
clinical criteria

Ann Int Med, 1977, 86:133-138

Hecht HS, Karakalios SE, Ormiston JA, Schnugg SJ, Hopkins JM,
Singh BN

Patterns of exercise response in patients with severe left
ventricular dysfunction: radionuclide ejection fraction and
hemodynamic cardiac performance evaluations

Am Heart J, 1982, 104:718-724

Higginbotham MB, Coleman RE, Jones RH, Cobb FR

Mechanism and significance of a decrease in ejection fraction
during exercise in patients with coronary artery disease and left
ventricular dysfunction at rest

J Am Coll Cardiol, 1975, 35:88-97

Hoeschen RJ, Cuddy TE

Dose-response relation between therapeutic levels of serum
digoxin and systolic time intervals

Am J Cardiol, 1975, 35:469-472

Ingelfinger JA, Goldman P

The serum digitalis concentration - does it diagnose toxicity?

N Engl J Med, 1976, 294:867-870

Iskandrian AB, Hakki AH, DePace NL, Manno B, Segal BL

Evaluation of left ventricular function by radionuclide
angiography during exercise in normal subjects and in patients
with chronic coronary heart disease

J Am Coll Cardiol, 1983, 6:1518-1529

Kassebaum DG, Griswold HE

Digitalis in non-failing cardiac disease

Progr Cardiovasc Dis, 1970, 12:484-492

Lee DCS, Johnson RA, Bingham JB, Leahy M, Dinemore RE, Goroll AH, Newell JB, Strauss HW, Haber E
Heart failure in outpatients - a randomized trial of digoxin versus placebo
New Engl J Med, 1982, 306:699-705

v.Leitner ER, Tietze U, Andresen D, Schröder R
Rechnerkompatibles Langzeit-EKG-Analysegerät zur quantitativen Erfassung einfacher und komplexer Rhythmusstörungen;
Systembeschreibung und Untersuchung der Analysegenauigkeit
Z Kardiol, 1981, 70:22-27

LeJemtel TH, Sonnenblick EH
Should the failing heart be stimulated?
New Engl J Med, 1984, 310:1384-1385

Levine TB, Francis GS, Goldsmith SR, Simon AB, Cohn JM
Activity of the sympathetic nervous system and renin angiotensin system assessed by plasma hormone levels and their relation to hemodynamic abnormalities in congestive heart failure
Am J Cardiol, 1982, 49:1859-1666

Lown B, Graboyes TB, Podrid PJ, Cohen BH, Stockman MB, Gaughan CE
Effect of a digitalis drug on ventricular premature beats
New Engl J Med, 1977, 296:301-306

Lown B
Cardiovascular collapse and sudden cardiac death
in: Braunwald E (Hrsg.) Heart Disease
Saunders, Philadelphia, 1984, 8:774-806

MacKenzie J
Digitalis
Heart, 1911, 2:273-386

Maskin GS, Siskind JS, LeJemtel TH
High prevalence of nonsustained ventricular tachycardia in severe congestive heart failure
Am Heart J, 1984, 107:896-901

McFate Smith W
Epidemiology of congestive heart failure
Am J Cardiol, 1985, 55:3A-8A

McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WP
The natural history of congestive heart failure: the Framingham study
New Engl J Med, 1971, 285:1441-1446

Meister W
Digitalis absetzen?
Münchn Med Wochenschr, 1984, 126:161-162

Meister W
Die Therapie der chronischen Herzinsuffizienz - Ein Stufenplan
Münchn Med Wochenschr, 1985, 127:569-572

Meister W, Brief I, Scheininger M, Theisen K
Digoxin may reduce ventricular ectopy
Cardiovascular Pharmacotherapy, International Symposium
Genf, 22.-25.4.1985, Abstract No. 300

Melmon KL, Gilman AG, Mayer SE
Principles of therapeutics
in: Goodman LS, Gilman A (Hrsg.) The pharmacological basis of
therapeutics
MacMillan, New York, 1980, S.40-55

Middeke M, Meister W, Krüger C, Krahel B, Holzgreve H
Digitalistherapie: Verschreibungshäufigkeit, Serumkonzentration
und Auslassversuch
Klin Wochenschr, 1985, 63:775-780

Milne ENC
Physiologic interpretation of the plain radiograph in mitral
stenosis, including a review of criteria for the radiological
estimation of pulmonary arterial and venous pressures
Radiol Clin North Am, 1973, 11:17-47

Michaelson EL, Morganroth J
Spontaneous variability of complex ventricular arrhythmias
detected by long-term electrocardiographic recording
Circulation, 1980, 61:690-695

Morganroth J, Michaelson EL, Horowitz LN, Josephson ME,
Pearlman AS, Dunkman WB
Limitations of routine long-term electrocardiographic monitoring
to assess ventricular ectopic frequency
Circulation, 1978, 58:408-414

Mulrow CD, Feussner JR, Velez R
Reevaluation of digitalis efficacy: new light on an old leaf
Ann Int Med, 1984, 101:113-117

v.Olshausen K, Leitl C, Kübler W
Rechnergestützte Datenanalyse für das "Pathfinder"-Langzeit-EKG-
System
Biomed Techn, 1982, 27:272-279

Peuler JD, Johnson GA

Simultaneous single isotope radioenzymatic assay of plasma norepinephrine, epinephrine and dopamine
Life Sciences, 1977, 21:625-636

Port S, McEwan P, Cobb FR, Jones RH

Influence of resting left ventricular function on the left ventricular response to exercise in patients with coronary artery disease
Circulation, 1981, 63:856-863

Robertson D, Johnson GA, Robertson RM, Nies AS, Shand DG, Oates JA
Comparative assessment of stimuli that release neuronal and adreno-medullary catecholamines in man

Circulation, 1979, 59,4:637-642

Ross Jr J, Waldhausen JA, Braunwald E

Studies on digitalis: direct effects on peripheral vascular resistance
J Clin Invest, 1960, 39:930

Sachs R

Angewandte Statistik

Springer, Berlin, 1978, 5.Aufl.

Sami M, Kraemer H, Harrison DC, Houston N, Shimasaki C, DeBusk RF

A new method for evaluating antiarrhythmic drug efficacy

Circulation, 1980, 62:1172-1179

Schoolmester WL, Simpson AG, Sauerbrunn BJ, Fletcher RD

Radionuclide angiographic assessment of left ventricular function during exercise in patients with severely reduced ejection fraction

Am J Cardiol, 1981, 47:804-809

Schüren KP, Rietbrock N

Digitalisbehandlung in Deutschland - Beispiel einer unkritischen Arzneimittelverordnung

Dtsch Med Wochenschr, 1982, 107:1935-1938

Sealey JE, Gerten-Banes J, Laragh JH

The renin-system: variations in man measured by radioimmunoassay or bioassay

Kidney Int, 1972, 1:240-253

Selzer A

Role of serum digoxin assay in patient management

J Am Coll Cardiol, 1985, 5:106A-110A

Selzer A, Malmberg RO
Hemodynamic effects of digoxin in latent cardiac failure
Circulation, 1962, 25:695-701

Siegenthaler W, Werning C, Vetter W
Nebennierenrinde
in: Siegenthaler W (Hrsg.) Klinische Pathophysiologie
Thieme, Stuttgart, 1982, S.379-406

Silber S, Schwaiger M, Klein U, Rudolph W
Quantitative Beurteilung der linksventrikulären Funktion mit der
Radionuklid-Ventrikulographie
Herz, 1980, 5:146-158

Smith TW
Pharmacokinetics, bioavailability and serum levels of cardiac
glycosides
J Am Coll Cardiol, 1985, 5:43A-50A

Smith TW, Antman EM, Friedman PL, Blatt CM, Marsh JD
Digitalis glycosides: mechanisms and manifestations of toxicity
Progr Cardiovasc Dis, 1984, Part I: 26:413-458
Part II: 26:495-540
Part III. 27: 21- 56

Smith TW, Braunwald E
The management of heart failure
in: Braunwald E (Hrsg.), Heart Disease
Saunders, Philadelphia, 1984, S.503-559

Smith TW, Butler VP, Haber E
Determination of therapeutic and toxic serum digoxin
concentrations by radioimmunoassay
New Engl J Med, 1969, 281:1212-1216

Taggart AJ, Johnson GD, McDevitt DG
Digoxin withdrawal after cardiac failure in patients with sinus
rhythm
J Cardiovasc Pharmacol, 1983, 5:229-234

Theisen K
Glykoside
in: Lüderitz B (Hrsg.), Herzrhythmusstörungen
Handbuch der Inneren Medizin, Band IX/1
Springer, Berlin, 1983, S.719-808

Thomas JA, Marks BH
Plasma norepinephrine in congestive heart failure
Am J Cardiol, 1978, 41:233-243

Vecsei P, Ranke B, Joumaak A
Radioimmunoassay of free aldosterone and of its 18-oxo-
glucuronide in human urine
Experientia, 1972, 28:622-624

Wackers FJT, Berger HJ, Johnston DE, Goldman L, Reduto LA,
Langou RA, Gottschalk A, Zaret BL
Multiple gated blood pool imaging for left ventricular ejection
fraction: validation of the technique and assessment of
variability
Am J Cardiol, 1979, 43:1159-1166

Watanabe AM
Digitalis and the autonomic nervous system
J Am Coll Cardiol, 1985, 5:35A-42A

Werdan K, Reithmann C, Krawietz W, Erdmann E
Chronic exposure to toxic but not to therapeutic concentrations
of ouabain increases cardiac glycoside receptors in cardiac
muscle cells from chicken embryos
Biochem Pharmacol, 1984, 33:2337-2340

Withering W
Bericht über den Fingerhut und seine medizinische Anwendung mit
praktischen Bemerkungen über Wassersucht und andere Krankheiten
nach der englischen Ausgabe von 1785 ins Deutsche übertragen
Boehringer Mannheim, 1963

L E B E N S L A U F

geboren am 15. Februar 1958 in Sindelfingen als zweites Kind des Kaufmannes Albrecht Schühlen und seiner Ehefrau Anneliese

1965 bis 1968 Grundschule in Sindelfingen-Maichingen

1968 bis 1977 Gymnasium in den Pfarrwiesen, Sindelfingen

mit folgenden Unterbrechungen:

1969/70 Lilienthal-Oberschule, Berlin-Steglitz

1972 bis 1974 Rye Neck Highschool, Mamaroneck, N.Y., USA

1977 Schulabschluß mit allgemeiner Hochschulreife

1977 bis 1979 Zivildienst im Krankentransport und Unfallrettung
des Deutschen Roten Kreuzes, Kreisverband Böblingen

1979/80 Studium der Betriebswirtschaft an der Universität
Stuttgart

1980 Beginn des Medizinstudiums
an der Freien Universität Berlin

seit 10/1980 an der Ludwig-Maximilians-Universität München

Frühjahr 1986 voraussichtlicher Studienabschluß
(dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung)

D A N K S A G U N G

Mein Dank gilt

Herrn Prof. Dr. E. Buchborn, der es mir ermöglichte, diese Arbeit an seiner Klinik durchzuführen

Herrn Prof. Dr. K. Theisen für die Vermittlung des Themas und die Unterstützung bei der Durchführung der Studie

Herrn PD Dr. W. Meister für die Überlassung des Themas, die lehrreichen klinischen Anleitungen, die fruchtbare Zusammenarbeit bei der Durchführung der Studie und für die vielen Anregungen und Hilfestellungen bei der Ausarbeitung dieser Schrift

Herrn Dr. M. Scheininger für die Mithilfe bei der Durchführung der Studie

Fräulein Daniela Fuchs für die geduldige Einführung in die Auswertung der Langzeit-EKG-Aufzeichnungen

allen Ärzten und Schwestern der Klinik, die mir geholfen haben

